



António Manuel Robalo Nunes **FERROPÉNIA, UMA EPIDEMIA OCULTA –
CONTRIBUTO PARA UMA MELHOR DECISÃO
CLÍNICA**



Universidade de Aveiro
Ano 2019

Departamento de Ciências Médicas

**António Manuel Robalo
Nunes**

**FERROPÉNIA, UMA EPIDEMIA OCULTA –
CONTRIBUTO PARA UMA MELHOR DECISÃO
CLÍNICA**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências e Tecnologias da Saúde - realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Maria Cândida Faustino Gamito da Fonseca, Professora Auxiliar Convidada de Medicina da *Nova Medical School*, Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa e do Professor Doutor Francisco Luís Maia Mamede Pimentel da *Blueclinical*.

A meus pais, *in memoriam*, pelo exemplo. E por tudo.

À Rosário, pela presença, suporte e cumplicidade.

A meus filhos, Inês e Tomás pelo desafio e incentivo.

Aos doentes, que me têm permitido ser médico e cuidar.

**o júri
presidente**

Professor Doutor **Artur da Rosa Pires**
Professor Catedrático, Universidade de Aveiro

Professor Doutor **Nélson Fernando Pacheco da Rocha**
Professor Catedrático, Universidade de Aveiro

Professor Doutor **Manuel Teixeira Marques Veríssimo**
Professor Auxiliar com Agregação, Universidade de Coimbra

Professor Doutor **Victor Manuel Machado Gil**
Professor Auxiliar Convidado, Universidade de Lisboa

Professora Doutora **Maria Amália Silveira Botelho**
Professora Auxiliar, Universidade Nova de Lisboa

Professora Doutora **Maria Cândida Faustino Gamito da Fonseca**
Professora Auxiliar Convidada, Universidade Nova de Lisboa

agradecimentos

Aos Orientadores:

Professora Doutora Cândida Fonseca

Para além da incondicional disponibilidade e empenho na qualidade de orientadora da presente tese, tem sido um dos meus principais modelos na visão crítica e rigorosa no âmbito da conciliação da investigação e da prática clínica.

Ao longo dos anos de proximidade e colaboração, tenho tido o privilégio de ser alvo das suas críticas construtivas, do seu estímulo permanente e também testemunho da sua invulgar capacidade para valorizar e otimizar as capacidades dos seus colaboradores, entre os quais me incluo no contexto da atividade científica.

Sublinho a sua exigência e rigor profissional, mas acima de tudo expresso publicamente a minha gratidão pela sua amizade e pela confiança que sempre me demonstrou na minha capacidade de construir um projeto capaz de se traduzir numa dissertação.

Professor Doutor Francisco Pimentel

Para além do conhecimento de longa data, que remonta à vivência comum e partilhada enquanto jovens médicos nos atribulados serviços de urgência no Hospital Geral de Santo António, foi o co-orientador da presente tese, papel para o qual se disponibilizou desde a primeira hora sem hesitações e teve sempre a disponibilidade motivadora e a palavra de incentivo atempada durante o percurso e a condução dos trabalhos.

A (por ordem alfabética):

Américo Ferreira

Mais do que meu Diretor de Serviço no Hospital de Egas Moniz, foi um Mestre e um exemplo incontornável na conduta científica, técnica e ética na prática da Medicina e um relevante indutor do raciocínio clínico centrado no doente. Assumiu deste modo um relevante contributo para a adoção destes valores que moldaram fortemente uma geração de internos do serviço, na qual orgulhosamente me incluo. Foi a primeira pessoa que me incentivou, ainda na qualidade de recém-especialista, a trilhar caminhos de investigação clínica. Sempre reconheci nele o exemplo na capacidade de ensinar, amplificar talentos e cultivar a humildade própria dos sábios. Ficámos amigos.

Ana Morgado

Pela colaboração recente nalguns trabalhos, em que revelou uma invulgar e acutilante capacidade de aplicar em concreto os profundos conhecimentos em estatística aplicada e pela elegância de redação científica, que são a imagem de marca dos seus manuscritos.

Augusto Machado

Para além do competente perfil e desempenho enquanto Médico Patologista Clínico, com profunda convicção sobre o papel de intervenção clínica que a Medicina Laboratorial deve assumir na Medicina, agradeço-lhe o companheirismo e amizade desenvolvida ao longo de mais de uma década, enquanto delegados das respetivas especialidades no âmbito da União Europeia de Médicos Especialistas. Recolhi como exemplo o seu elevado espírito de justiça e rigor, que norteiam o seu inato espírito combativo pelas suas convicções, sobre as quais refletimos durante anos. Agradeço também o entusiasmo e participação ativa nas atividades do Anemia Working Group Portugal - Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia.

Aurora Belo

Um exemplo real de como a relação profissional com a indústria farmacêutica, que foi o embrião da nossa relação pessoal, pode ser isenta, estimulante e caminhar em paralelo com uma profunda amizade e admiração. Deixo um agradecimento especial pelo seu empenho nas atividades do Anemia Working Group Portugal - Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia.

David Manteigas

Pelo apoio e colaboração no tratamento estatístico de alguns dos nossos trabalhos, tarefa que desempenhou com grande empenho e sobretudo pela motivação contagiante da sua disponibilidade.

Dialina Brilhante

É um enorme privilégio poder contar com a sua amizade de longa data, a qual sempre conciliou com a crítica implacável e motivadora à reflexão. As suas características de profundo rigor, excecionais qualidades de trabalho e invulgar sagacidade relativa a oportunidades de melhoria, contribuíram significativamente para a evolução sustentada de análises e projetos que temos vindo a desenvolver em comum. Uma palavra especial pela sua marcante presença enquanto secretária-geral do Anemia Working Group Portugal - Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia.

Elvira Bisbe

Enquanto Anestesiologista e figura de referência internacional em áreas médicas cujo interesse partilhamos, de que é exemplo a questão da ferropénia em contexto do *Patient Blood Management*, fico profundamente grato pela cooperação desinteressada e a sagacidade de muitos comentários e apreciações em relação aos nossos projetos iniciais, e pela parceria e partilha de comunicações em reuniões científicas que evidenciam a importância da multidisciplinaridade da prática médica.

Fernando Zorro

Pela partilha de um percurso profissional no qual me habituei a admirar a sua sagacidade intelectual, a capacidade de antecipar vulnerabilidades e riscos, o apoio na minha atividade clínica hospitalar que me disponibilizou tempo para a investigação e pela profunda amizade e companheirismo pessoal e familiar que desenvolvemos ao longo de mais de duas décadas.

Filipa Marques

Pelas discussões de casos clínicos e pela irrequietude científica e crítica no contexto das atividades do Anemia Working Group Portugal – Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia, nomeadamente a conceção e realização das ações formativas no âmbito das nossas reuniões científicas.

Gorjão Clara

Pelo exemplo de conciliação da atividade clínica na área da Geriatria, na qual assumiu desde cedo um papel pioneiro em termos de integração, com a exigência e capacidade de motivação, adornadas por uma invulgar

diplomacia. Estou-lhe grato pelo seu apoio enquanto Professor da Faculdade de Medicina de Lisboa pela oportunidade que me deu na docência da sua disciplina, bem como pela amizade que desenvolvemos.

Hélder Soares

Pela motivação enquanto médico e promissor investigador clínico com quem tenho tido oportunidade de discutir aspetos metodológicos no âmbito de projetos de investigação, sempre com enorme frontalidade, argúcia e rigor científico.

Inês Robalo Nunes

Na qualidade de minha filha, assumi a responsabilidade da transmissão de exemplo e valores, os quais vi amplificados por ela própria na condução da sua vida pessoal e enquanto profissional de saúde, com enorme competência e sentido de missão na arte de cuidar. Em paralelo tenho sido testemunha do desenvolvimento de invulgares aptidões enquanto investigadora, que se traduziram na concretização de vários trabalhos académicos. Acompanhei e beneficiei dessa sua evolução, pela partilha de questões metodológicas e de estados de espírito de quem investe no mundo académico. Sempre com um sentido de humor que dizem que é traço comum entre nós.

João Mairós

Devo-lhe a ajuda e empenho com que tornou mais fácil a minha recente integração num meio profissional desafiador. Alguns valores que temos partilhado, inerentes à sua condição de médico e cirurgião militar, tais como o rigor, a lealdade, o sentido de missão, o cumprimento escrupuloso de compromissos, o sentido de Pátria, têm sido de extrema utilidade na minha evolução enquanto médico, num enquadramento até há pouco tempo mistificado pelo desconhecimento. Tem assegurado com profunda sabedoria e entrega as tarefas relativas à anemia e ferropénia na Mulher no âmbito das atividades do Anemia Working Group Portugal.

José Cortez

Pela sua amizade e capacidade de conciliar o rigor académico oriundo da sua condição de docente universitário, com uma visão muito pragmática e objetiva da investigação, decorrente da sua efetiva prática enquanto médico diferenciado na área da Patologia Clínica. A ele devo ímpares discussões esclarecedoras sobre o domínio laboratorial no estudo criterioso da anemia e do metabolismo do ferro.

José Esteves

Um distinto médico Imunohemoterapeuta com quem tem sido um prazer e um privilégio discutir a Saúde, a Doença e a Vida em geral, sob a ótica humanista e holística que o caracteriza. Partilhamos a mesma visão clínica da nossa atividade e apenas lamento que a evolução das carreiras nos tenha afastado da partilha diária do mesmo espaço e dos mesmos doentes.

José Ferreira Lobo

Pelas discussões entusiasmantes que me levaram a decodificar precocemente o significado e a importância da conciliação da prática estética com a *praxis* científica.

Manuela Craveiro Tátá

Na qualidade de médica Pneumologista com responsabilidades no âmbito da Saúde Militar, tem sido uma companheira dedicada no desenvolvimento de parceria científica entre as nossas áreas de atividade, com vista à realização de projetos de investigação em comum. Realço a sua nobreza de carácter e o modo dedicado e humano com que encara o sofrimento. Agradeço-lhe o suporte, o entusiasmo e o apoio na ultrapassagem dos constrangimentos de percurso inerentes à investigação em contexto de vida real.

Maria do Céu Lobo

Pela amizade de mais de três décadas, fortalecida por um percurso profissional e extraprofissional de grande proximidade conceptual sobre a prática médica e os valores essenciais da vida.

Rosário Baetas

Pelo percurso, suporte, apoio e partilha inerentes a uma “vida a dois” com mais de 3 décadas de duração. Partilhamos e enfrentamos juntos os bons e maus momentos tendo-se agigantado com elevação e disponibilidade impagável sempre que surgiram pedras no caminho. Tem sido a principal impulsionadora dos meus projetos de investigação, proporcionando-me para isso o tempo, o incentivo, a disponibilidade e o suporte familiar.

Tomás Robalo Nunes

Na qualidade de meu filho e jovem médico, tenho tido a honra de vivenciar o desafio permanente que decorre da sua frontalidade, espírito crítico, irrequietude mental inerente a um pensador desinibido, criativo, inconformado perante as injustiças e com uma invulgar cultura adquirida por uma vivência proativa na acumulação de saberes sem fronteiras. É um argumentador exímio, com dotes inatos de comunicação, a que junta uma postura de enorme humanismo no relacionamento com os doentes e seus pares. É um privilégio discutir qualquer assunto com ele.

Ao propor-me apresentar esta tese, estou consciente e grato pela vivência pessoal muito gratificante de experiências, de partilha de ideias, discussões conceptuais, pesquisa, planos de trabalho e numerosas reuniões científicas durante o percurso conducente à sua elaboração.

Assumo, por isso, tratar-se de um documento que pretende ser tão abrangente na questão que aborda quanto as circunstâncias o permitiram. Porventura também terá o seu componente opinativo e especulativo em relação a desenvolvimentos futuros. Foram muitos os enquadramentos e protagonistas que constituíram a matriz cumulativa de conhecimentos e *praxis*. Por isso mesmo, admito que por omissão involuntária falem agradecimentos nominais dirigidos a amigos, superiores hierárquicos, colaboradores, parceiros institucionais e mesmo a quem não hesitou em me criticar e também dessa forma contribuiu para este trabalho. Aqui expresso as minhas sinceras desculpas pela omissão.

No entanto, não me posso permitir deixar de agradecer de forma muito especial o enquadramento interativo, incentivador e motivador que todos os colegas do Anemia Working Group Portugal – Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia – me proporcionaram no desencadear do processo de pesquisa e investigação, em resposta à inquietação inicial que conduziu à realização do Estudo EMPIRE.

Quero também expressar o meu agradecimento coletivo aos colegas de várias especialidades médicas e cirúrgicas que, no Hospital Pulido Valente, confiaram na minha postura clínica relativa à questão central desta tese e tiveram a gentileza atenta de me referenciarem doentes à Consulta de Imunohemoterapia. A eles fico a dever a acumulação de experiência prática e a geração de evidência da transversabilidade de utilização terapêutica de altas doses de ferro endovenoso em diversas situações clínicas, alocadas a uma importante abrangência de patologias e faixas etárias em ambos os géneros.

A atividade assistencial e respetivos registos não seriam possíveis sem a colaboração regular e disponível dos colegas do próprio Serviço de Imunohemoterapia do Hospital Pulido Valente, que me permitiram libertar tempo para conciliação com atividade de investigação clínica e pedagógica, em particular a Maria de Fátima Ferreira, a quem junto Ana Oliveira, Ana Palricas e Sara Rocha, que muito me ajudaram a partir do Hospital de Dia de Imunohemoterapia do Hospital Universitário de Santa Maria.

De igual modo, desejo agradecer aos meus colegas do Hospital dos SAMS-SBSI e do Pólo de Lisboa do Hospital das Forças Armadas, pelo elevado grau de profissionalismo, ajuda e disponibilidade com que responderam aos meus pedidos de colaboração.

Agradeço também aos alunos e médicos em formação pelo que têm representado de desafio constante e interativo na minha própria caminhada.

Uma palavra de justiça e gratidão para todos os doentes e respetivos familiares, que reclamam a reflexão sobre a dimensão da doença e evidenciam o papel incontornável da relação médico-doente, a qual, cada vez mais, apesar do predomínio tecnológico que hoje impera, entendo como o pilar fundamental da prática médica. A confrontação diária com o estado de doença na sua dimensão holística, faz-me aflorar de forma regular a necessidade de conciliação da prática clínica com questões complexas no plano da bioética.

Finalmente, não posso deixar de reforçar, mais uma vez, o agradecimento à minha família, e de um modo particular à minha mulher e aos meus filhos, o apoio incondicional e o incentivo constante que sempre deram aos meus projetos, nos quais se inclui a elaboração desta tese.

palavras-chave

Ferropénia, anemia, ferritina, epidemiologia, diagnóstico, terapêutica

resumo

Tem-se assistido nos últimos anos a importantes avanços na compreensão do metabolismo do ferro e, desse modo, a uma melhoria na abordagem das frequentes condições, quer de deficiência quer de sobrecarga. A deficiência de ferro ocorre sob duas formas: absoluta, na qual a quantidade de ferro no organismo é insuficiente para o cumprimento das funções de eritropoiese e metabolismo energético, ou funcional, na qual a quantidade de ferro é normal ou até aumentada, mas a biodisponibilidade está comprometida. Ambas as formas podem coexistir no mesmo doente e importa otimizar a abordagem diagnóstica e terapêutica, em particular nos contextos de maior complexidade fisiopatológica. Além disso, tem-se verificado uma evolução no sentido de reconhecer a deficiência de ferro como uma condição clínica autónoma, independentemente da existência ou não do quadro de maior gravidade, que corresponde ao desenvolvimento de anemia ferropénica. Estes desenvolvimentos coexistem com um cenário de indesejável subvalorização na prática diária, o qual importa modificar, tendo em conta o impacto real da deficiência de ferro na Saúde Pública, em particular nalguns grupos populacionais mais susceptíveis e afetados. A avaliação da realidade e dimensão epidemiológica do problema, o estabelecimento de recomendações relativas ao diagnóstico e avaliação de estratégias terapêuticas norteadas por critérios de eficácia e toxicidade, são questões centrais na inversão da prática corrente, em especial em áreas onde existe falta de evidência. Este avanço na compreensão do metabolismo do ferro tem-se revelado como um campo dinâmico de investigação, não só nos seus aspetos básicos como translacionais para a prática clínica. Deste modo, têm surgido novas oportunidades de investigação, quer no plano da definição de biomarcadores capazes de aumentar a capacidade diagnóstica, quer no plano terapêutico. O surgimento de formas farmacológicas de ferro endovenoso com baixa toxicidade e possibilidade de utilização em altas doses, abre portas à abordagem compreensiva dos estados de ferropénia no contexto de condições clínicas onde assume um papel importante enquanto comorbilidade. Esta evolução de conceito é crítica na medida em que pode ser um contributo para definir a melhor abordagem prática a esta condição clínica.

keywords

Iron deficiency, anemia, ferritin, epidemiology, diagnosis, therapy

abstract

Important advances have been observed in recent years in the understanding of iron metabolism and thus to an improved approach to frequent conditions of both deficiency and overload.

Iron deficiency occurs in two forms: absolute, in which the amount of iron in the body is insufficient to fulfill the functions of erythropoiesis and energy metabolism, or functional, in which the amount of iron is normal or even increased, but the bioavailability is compromised. Both forms can coexist in the same patient and it is important to optimize the diagnostic and therapeutic approach, particularly in the contexts of greater pathophysiological complexity.

In addition, there has been an evolution in the recognition of iron deficiency as an autonomous clinical condition, regardless of the existence or not of the most serious condition, which corresponds to the development of iron deficiency anemia. These developments coexist with a scenario of undesirable undercutting in daily practice, which needs to be modified, considering the real impact of iron deficiency on Public Health, and, in particular, on some of the most susceptible and affected population groups

The evaluation of the reality and epidemiological dimension of the problem, the establishment of recommendations regarding the diagnosis and evaluation of therapeutic strategies guided by criteria of efficacy and toxicity, are central issues in the reversal of current practice, especially in areas where there is a lack of evidence.

This advance in the understanding of the iron metabolism has been revealed as a dynamic field of investigation, not only in its basic, as well as translational aspects for clinical practice. Thus, new research opportunities have emerged, both in terms of the definition of biomarkers capable of increasing diagnostic capacity, and in terms of therapeutics. The emergence of pharmacological forms of intravenous iron with low toxicity and possibility of use in high doses opens doors to the comprehensive approach of the states of iron deficiency in the context of clinical conditions where it assumes an important role as comorbidity.

This concept evolution is critical as it can be a contribution to define the best practical approach to this clinical condition.

Tese elaborada de acordo com o Regulamento nº 863/2016 (Artigo 64º)
Diário da República, 2ª série – Nº 173 de 8 de Setembro de 2016

Autorização de Publicação: A reprodução dos artigos e tabelas publicadas foi, quando aplicável, objeto de autorização expressa dos respetivos editores

Dissertação escrita segundo o acordo ortográfico em vigor
Universidade de Aveiro – Departamento de Ciências da Saúde

Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a fez tão importante

“O Príncipezinho”

Saint Exupéry (1900-1944)

Índice de figuras

Figura 1. Absorção e armazenamento do ferro.	6
--	---

Índice de quadros

Quadro 1. Etiologia da ferropénia.....	8
Quadro 2. Sintomas de ferropénia / anemia ferropénica.	11
Quadro 3. Sumário de parâmetros recomendados para definição de ferropénia independente de anemia.	13
Quadro 4. Formulações de ferro endovenoso disponíveis em Portugal para o tratamento da ferropénia.	18
Quadro 5. Características principais dos cinco artigos publicados	24

Lista de abreviaturas, acrónimos e símbolos

ACCF - *American College of Cardiology Foundation*

AF - Anemia ferropénica

AHA - *American Heart Association*

AWGP – *Anemia Working Group Portugal* – Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia

DII - Doença inflamatória intestinal

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ECCO - *European Crohn's and Colitis Organisation*

ERBP - *European Renal Best Practice*

Epidem - Epidemiologia

F - Ferropénia

Fabs - Ferropénia absoluta

Ffunc - Ferropénia funcional

FS- Ferritina sérica

IRIDA – *Iron Refractory Iron Deficiency Anemia*

KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KDOQI - *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

KHA-CARI - *Kidney Health Australia – Caring for Australasians with Renal Impairment*

NCGC - *National Clinical Guideline Centre*

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

NZ - Nova Zelândia

NYHA – *New York Heart Association*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PBM- *Patient Blood Management*

PCR – Proteína C reativa

Retrosp – Retrospectivo

sTfR - Recetor solúvel da transferrina

TSAT – Taxa de Saturação da Transferrina

Prefácio

A ciência progride de duas maneiras: adicionando fatos novos e simplificando os existentes

Claude Bernard (1813-1878)

O estudo da anemia e da ferropénia (deficiência de ferro) despertou nas últimas duas décadas um interesse relevante e crescente por parte da comunidade científica, o qual tem vindo, de forma progressiva, a alterar o paradigma de aproximação a esta problemática. O (re)conhecimento sobre a importância clínica da anemia (no plano individual e de Saúde Pública), quer por parte da comunidade eminentemente científica, quer por aqueles que no terreno assistencial se debatem com o seu contributo para a carga global de doença, é, desde há muito, um dado adquirido. Também é ancestral o reconhecimento do predomínio da ferropénia como principal causa de anemia.

De difícil explicação permanece a subvalorização latente desta condição clínica, a qual contraria a importância que se lhe atribui. Admite-se que se trata de uma condição clínica, no sentido em que não constitui propriamente uma doença, mas sim a expressão da sua subjacência, com relevância por aquilo que vale em si mesma e pelo que representa de carga de agravamento de outras comorbilidades existentes. Todavia, a prática, sobretudo nos contextos de ultra-especialização que hoje norteiam a prática médica, relegam essa condição para um plano secundário, e que se percebe cada vez melhor, poder constituir uma estratégia errada. Esta alocação paradoxal por parte dos prestadores de cuidados, propaga-se de forma inevitável no sentido da baixa perceção e sensibilização social que se sente ao nível da população em geral.

Na última década, tem-se verificado, nesta matéria, uma evolução conceptual com impacto na decisão clínica. Percebeu-se que a ferropénia, previamente assumida como a causa principal de anemia, reunia condições para ser encarada como uma entidade clínica em si mesma. Este conceito emergiu, em grande parte, de observações populacionais em mulheres em idade fértil, nas quais, o tratamento de quadros de ferropénia grave sem anemia exuberante, conduziu a melhoria sintomática significativa. Projetos de investigação básica, animal e clínica têm vindo demonstrar a importância do ferro e da sua deficiência, não apenas à contextualização convencional enquanto causa mais frequente de anemia,

mas também ao impacto no metabolismo energético, no qual assume um papel crítico. Além disso, o desenvolvimento de novas formas moleculares de ferro endovenoso de elevada eficácia hematológica e baixa toxicidade, veio abrir possibilidades terapêuticas em tempo útil, outrora vedadas em cenários complexos de inflamação, neoplasia e cronicidade, em geral.

A minha condição de médico Imunohemoterapeuta, vinculado precocemente no percurso e prática clínica às questões respeitantes à minimização do uso terapêutico do sangue, despertou-me a atenção para a importância operacional desta matéria. Sabe-se que a transfusão de componentes sanguíneos, no amplo espectro clínico da sua utilização, se associa a um incremento global do risco de morbilidade e mortalidade, apesar do seu incontornável papel no contexto dos cuidados de saúde. A necessidade de reconhecimento precoce de estados de ferropénia e a possibilidade de proporcionar o seu tratamento em tempo útil, configura-se como um valioso contributo para esta estratégia global de mudança de paradigma transfusional.

É neste âmbito, que se enquadra o conceito de *Patient Blood Management (PBM)*, que sendo de difícil tradução, se refere à valorização do sangue enquanto recurso único e cuja visibilidade atual resulta em grande parte do relevo científico e político. Há, atualmente, uma forte penetração neste universo assistencial de uma lógica de implementação de programas conducentes à utilização racional do sangue, assente no uso de alternativas, onde o ferro endovenoso tem um papel paradigmático. Esta questão decorre do fato reconhecido de a diminuição do uso do sangue implicar a montante, inevitavelmente, a diminuição da anemia, o que requer o seu reconhecimento precoce, caracterização etiológica e abordagem terapêutica, em conformidade. Se tivermos em conta o peso maioritário da ferropénia neste âmbito, torna-se linear a importância da sintonização concertada do problema e a sua implementação na rotina dos cuidados de Saúde.

Ao enquadramento profissional, fortemente sensibilizador para esta matéria, acresce a partilha de inquietação entre os elementos, nos quais tenho o privilégio de me incluir, que se motivaram a constituir o *Anemia Working Group Portugal* – Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia (AWGP). De um modo natural se estabeleceu uma matriz de colaboração, com vista a discutir, especular e estudar os diversos aspetos da anemia e da ferropénia. Importa acentuar o ganho decorrente da gravitação multidisciplinar à volta da mesma questão, que desde o início nos mostrou a oportunidade heurística existente e a oportunidade de gerar conhecimento, que pudesse contribuir para alertar para a sua importância, por forma a traduzir-se em utilidade na melhoria de cuidados.

Dimensionar o problema da ferropénia, enquadrá-lo enquanto avaliação diagnóstica nem sempre fácil, incorporar experiência na sua abordagem terapêutica e contribuir para a mudança de paradigma na sua gestão clínica, foram os fatores motivadores para a dedicação a esta causa e à elaboração desta tese.

*Quem nada conhece, nada ama.
Quem nada pode fazer, nada compreende.
Quem nada compreende, nada vale.
Mas quem compreende também ama, observa, vê...
Quanto mais o conhecimento inerente numa coisa,
Tanto maior o amor...
Aquele que imagina que todos os frutos amadurecem ao mesmo tempo,
como as cerejas,
é porque nada sabe a respeito das uvas*

Paracelso (1493-1541)

Índice geral

O jurí.....	I
agradecimentos	iii
resumo	ix
abstract.....	xi
Índice de figuras	xxvii
Índice de quadros	xix
Lista de abreviaturas, acrónimos e símbolos	xxi
Prefácio	xxiii
Capítulo I INTRODUÇÃO	1
I.1. Ferropénia.....	5
I.2. Causas de ferropénia	7
I.3 Importância clínica da ferropénia.....	9
I.3.1. Prevalência da ferropénia	9
I.3.2. Sintomatologia da ferropénia	10
I.4. Diagnóstico da ferropénia e anemia ferropénica.....	11
I.5. Terapêutica da ferropénia	15
I.5.1. Terapêutica com ferro oral.....	15
I.5.2. Terapêutica com ferro endovenoso	17
I.6. Impacto da ferropénia nas doenças crónicas	19
I.7. Definição dos objetivos da tese	22
Capítulo II TRABALHOS PUBLICADOS	27
II.1. Dimensão Epidemiológica	31
II.2. Ferropénia em grupos de risco – O paradigma do idoso	43
II.3. A perceção do problema	55
II.4. O desafio terapêutico em cenário de vida real.....	71
II.5. Ferropénia em cenário complexo	81
Capítulo III DISCUSSÃO	93
Capítulo IV COMENTÁRIOS FINAIS E PERSPETIVAS FUTURAS DE INVESTIGAÇÃO	105
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117
APÊNDICE Ensaio Clínico Nº EudraCT 2017-003659-52 e código CEIC 20170896 – Estudo PULSE.....	129

Capítulo I

INTRODUÇÃO

Dar nome a uma doença é apressar-lhe os avanços

Stendhal (1783-1842)

I.1. Ferropénia

O ferro é um micronutriente que desempenha um papel fundamental no transporte, armazenamento e disponibilização de oxigénio aos órgãos e tecidos, intervindo em múltiplos processos celulares, com especial relevância a nível do metabolismo aeróbico nos músculos esquelético e cardíaco, na regulação do sistema imunitário, na resposta à hipoxia e ao stress oxidativo, na proliferação celular e na transcrição proteica (1-4). Constitui também um componente essencial das principais metaloproteínas intervenientes no transporte e armazenamento de oxigénio, tais como a hemoglobina e a mioglobina, e no metabolismo aeróbico, como o citocromo C, responsável pela utilização de oxigénio pelas células através da cadeia respiratória mitocondrial (1, 4). Por conseguinte, a ferropénia (deficiência de ferro) é uma condição clínica suscetível de ter um impacto negativo na capacidade aeróbica do organismo, tanto em repouso como durante a prática de exercício físico (1, 2).

A homeostase do ferro é regulada a vários níveis, tanto celular como sistémico (4). A nível global, o ferro está sob controlo da hepcidina, proteína produzida no fígado e responsável pela manutenção da quantidade de ferro total dentro de níveis adequados (3, 4). A expressão aumentada de hepcidina diminui os níveis de ferro plasmático (4). Por outro lado, uma expressão diminuída de hepcidina aumenta os níveis de ferro no plasma, em reação à carência de ferro, hipóxia e sinalização endócrina (4). Em média, apenas cerca de um a dois mg de ferro são absorvidos na porção proximal do intestino delgado através dos enterócitos (2, 4), tendo em conta o risco de toxicidade que níveis excessivos de ferro podem representar para o organismo (3, 4).

O consumo de ferro pelo organismo é determinado principalmente pelas necessidades eritropoéticas decorrentes da síntese de hemoglobina (3). A ferropénia inclui desde estados de depleção de ferro sem anemia, a estados mais graves com manifestações hematológicas extremas de anemia ferropénica, que correspondem ao cenário de maior gravidade clínica. Todavia, a progressão de ferropénia para anemia ferropénica é geralmente lenta. As reservas de ferro diminuem (i.e., ocorre ferropénia progressiva), os níveis de ferro em circulação diminuem (i.e., ocorre limitação de ferro biodisponível para a eritropoiese), provocando a escassez para a incorporação da hemoglobina nos eritroblastos maduros, surgindo assim níveis reduzidos de hemoglobina - a anemia ferropénica (3, 5). A hepcidina, responsável pela regulação da entrada do ferro na circulação sanguínea, é então suprimida ao nível transcricional (3, 5), desencadeando o aumento da taxa de libertação de ferro oriundo dos enterócitos e dos macrófagos para o

plasma, através da ferroportina, com vista a manter níveis normais de transferrina (3, 5). Normalmente, esta proteína plasmática transporta o ferro para os tecidos, ligando-se ao recetor de transferrina de tipo 1 na membrana celular, sendo internalizada pelas células através de um mecanismo de endocitose (5). Subsequentemente, o ferro é utilizado para os processos celulares, sendo o ferro em excesso armazenado na ferritina (Figura 1).

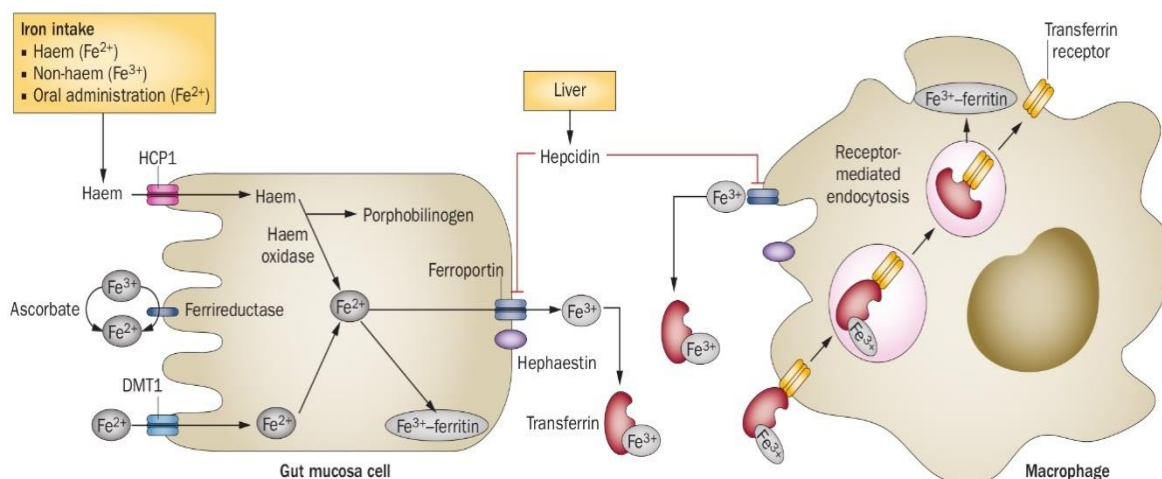


Figura 1. Absorção e armazenamento do ferro.¹

Adaptado de von Haehling et al. (6).

As alterações do metabolismo do ferro são condições patológicas frequentes (5). A ferropénia, que tem vindo a assumir uma importância crescente enquanto condição clínica com identidade própria, definida como a redução de ferro no organismo, com ou sem presença de anemia, pode ser classificada sob duas formas: absoluta ou funcional (3, 4). A primeira advém da diminuição ou esgotamento das reservas de ferro no organismo, enquanto, a segunda ocorre devido a uma disponibilização inadequada de ferro para a medula óssea, e logo, para a eritropoiese, mesmo na presença de níveis normais ou até aumentados de reservas de ferro. As duas formas de ferropénia podem ocorrer em

¹ Na mucosa intestinal, o ferro heme (Fe^{2+}) é absorvido através da proteína transportadora do heme tipo 1 (HCP1), o ferro não-heme (Fe^{3+}) é maioritariamente convertido em Fe^{2+} pela atividade ferredoxina ou redução por ascorbato da dieta, e o Fe^{2+} é transportado pela proteína transportadora de metal divalente tipo 1 (DMT1). A nível intracelular, o Fe^{2+} é libertado do heme pela atividade da heme oxidase. O Fe^{2+} é convertido em Fe^{3+} e ligado à ferritina para armazenamento, ou libertado via ferroportina e convertido em Fe^{3+} pela hephaestina. A hepcidina, produzida no fígado, liga-se à ferroportina e inibe a sua função na absorção do ferro e na mobilização de ferro a partir das reservas. A transferrina liga e transporta o Fe^{3+} , e é absorvida pelos macrófagos através de endocitose mediada pelo recetor de transferrina para armazenamento (ferritina) e posterior libertação no plasma (ferroportina).

simultâneo, sendo que a ferropénia funcional pode ocorrer em diversos contextos inflamatórios agudos e/ou crónicos (3, 4). Por sua vez, a anemia – definida, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como a presença de níveis de hemoglobina <13 g/dL no homem e <12 g/dL na mulher (7) – associada a ferropénia constitui a forma de anemia mais prevalente a nível planetário (3, 5).

I.2. Causas de ferropénia

Sendo a homeostase do ferro subordinada, principalmente, às necessidades eritropoéticas para a síntese da hemoglobina, os grupos da população que apresentam maior risco de desenvolvimento de ferropénia são as crianças em período de crescimento, adolescentes, mulheres sobretudo em idade fértil, incluindo a gravidez, e a população idosa. Este facto ocorre devido à incapacidade de colmatar as necessidades fisiológicas aumentadas, decorrentes do crescimento ou da gravidez, o que exige um incremento da eritropoiese, e logo, maior disponibilidade de ferro. Para além disso, os dadores regulares de sangue também podem desenvolver ferropénia e/ou anemia, após múltiplas doações (3-5). O Quadro 1 apresenta outras causas para a ocorrência de ferropénia, para além das fisiológicas, entre as quais: aporte insuficiente de ferro (por exemplo devido a restrições dietéticas de natureza quantitativa ou qualitativa), absorção diminuída, hemorragia aguda ou crónica, anemia associada a doença crónica ou inflamação.

Em países desenvolvidos, a anemia ferropénica indica frequentemente a presença de condições patológicas associadas a absorção diminuída de ferro e/ou a hemorragia crónica (5). A absorção diminuída de ferro pode também resultar de condições cirúrgicas que afetem o local de absorção. Por exemplo, a cirurgia bariátrica, muito utilizada atualmente para controlo da obesidade mórbida, tem vindo a assumir-se como uma importante causa de ferropénia (3-5). Adicionalmente, a ferropénia, que ocorre após a cirurgia, está geralmente associada ao estado da homeostase do ferro pré-existente, que é frequentemente baixo em doentes obesos e em mulheres (5). Também podem contribuir para a absorção diminuída de ferro, causas genéticas subjacentes a alterações em genes relacionados com o metabolismo do ferro - embora ocorram muito raramente na anemia ferropénica (5). Um exemplo de causa genética que tem merecido mais destaque na literatura, no contexto da ferropénia, é o da anemia ferropénica refratária ao ferro (do inglês, *iron-refractory iron deficiency anemia*, IRIDA), decorrente de mutações no gene *TMPRSS6*, que codifica a matriptase 2 (3-5). Esta, constitui uma protease hepática que regula a expressão da hepcidina, inibindo a sua transcrição. Em doentes com IRIDA, os níveis

aumentados de hepcidina limitam a libertação de ferro para o plasma, levando a uma anemia microcítica e hipocrómica, refratária à terapêutica com ferro oral (3-5). Para além das variantes patogénicas associadas à IRIDA, vários estudos de associação indicaram que outras variantes do gene *TMPRSS6* se encontram associadas a uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de ferropénia (5).

Quadro 1. Etiologia da ferropénia.

Enquadramento	Causas
Causas fisiológicas (Aumento de necessidades)	Infância, adolescência, menstruação, gravidez (em especial 2º e 3º trimestres), multiparidade, lactação
Aporte insuficiente	Dieta inadequada, dieta vegetariana, alcoolismo, idoso
Absorção diminuída	Competição alimentar concomitante - taninos, fitatos, cálcio do leite, chá, café, bebidas gaseificadas; Patologia gastrointestinal - Gastrectomia, <i>by-pass</i> intestinal, gastrite crónica, doença celíaca, doença de Chron, <i>Helicobacter pylori</i> ; Fármacos - bloqueadores de H ₂ , inibidores da bomba de prótons; Causa genética – IRIDA
Aumento de perdas	Ginecológicas – hemorragia uterina anormal Gastrointestinais - neoplasias benignas ou malignas, parasitoses intestinais; Hematúria, hemólise intravascular; Dádiva regular de sangue; Coagulopatias; Fármacos -anticoagulantes, antiagregantes, anti-inflamatórios não esteroides; Exercício físico extremo
Doença crónica / Inflamação	Doença renal crónica, doença inflamatória intestinal, insuficiência cardíaca crónica, neoplasia, obesidade

Adaptado de Direção-Geral da Saúde (8).

Quadros clínicos que afetam o trato gastrointestinal, como por exemplo, gastrite crónica, doença celíaca ou infeção por *Helicobacter pylori*, são suscetíveis de comprometer a absorção de ferro e conduzir a resistência à terapêutica com ferro oral (3-5). Também as doenças inflamatórias intestinais podem provocar uma redução funcional da absorção de ferro, decorrente da presença de níveis elevados de hepcidina e de degradação da ferroportina (5). A ferropénia tem vindo a ser reportada no contexto de diversos estados inflamatórios, constituindo uma comorbilidade que apresenta desafios quer no plano

diagnóstico quer terapêutico. A nível das doenças crónicas, a anemia, no contexto da doença renal crónica, é um caso emblemático, tendo uma etiologia multifatorial, devida, por exemplo, a hemorragias (especialmente durante a diálise), a níveis aumentados de hepcidina, e ao tratamento com agentes estimulantes da eritropoiese (3-5). Estes agentes podem induzir um desequilíbrio entre necessidades aumentadas de ferro e mobilização insuficiente de ferro das suas reservas, especialmente quando os níveis de hepcidina são elevados, conduzindo a uma situação de ferropénia funcional (5). A ferropénia é também prevalente na insuficiência cardíaca, em doentes com cancro e no idoso, podendo ser um importante componente da anemia, quando associada à inflamação, eritropoietina diminuída, e múltiplas terapêuticas. Em pessoas com obesidade mórbida, pode ocorrer anemia ferropénica ligeira, devido à presença de inflamação basal, a níveis aumentados de hepcidina e a absorção de ferro diminuída (5).

I.3 Importância clínica da ferropénia

I.3.1. Prevalência da ferropénia

A perturbação carencial do metabolismo do ferro devida a deficiências nutricionais constitui uma condição patológica comum. No entanto, existem poucos estudos epidemiológicos que dimensionem a sua prevalência com precisão (4). Estima-se que a ferropénia, com ou sem anemia, possa afetar mais de dois mil milhões de pessoas a nível planetário (3, 5, 9, 10). Por sua vez, a anemia ferropénica constitui a causa mais prevalente de anemia, afetando mundialmente cerca de um em cada oito pessoas, e atingindo taxas mais elevadas nos países em vias de desenvolvimento (3, 5). A OMS refere que pelo menos metade dos casos de anemia sejam devidos a ferropénia (4). Em países desenvolvidos, a prevalência de anemia ferropénica foi estimada como 2 a 5%, em homens adultos e mulheres pós-menopausa (11). Num estudo realizado recentemente em quatro países da Europa Ocidental (Itália, Bélgica, Alemanha e Espanha), a incidência da anemia ferropénica variou entre 7,2 e 13,06 por 1000 pessoas-ano (11).

Os grupos mais suscetíveis à ferropénia são constituídos por bebés, crianças, adolescentes, idosos, doentes crónicos com estados inflamatórios associados (como as doenças gastrointestinais e a insuficiência cardíaca), e mulheres, principalmente as grávidas e as que apresentam história de hemorragias menstruais abundantes (3-6, 11, 12). A prevalência da ferropénia pode atingir 40% em crianças em idade pré-escolar, 20 a 34% em mulheres pré-menopausa e 38% em grávidas (3, 6, 11, 12). De forma

surpreendente, não obstante, a sua elevada prevalência, a ferropénia e anemia ferropénica persiste como uma condição clínica subdiagnosticada e consequentemente subtratada (3-5, 11), cenário este que importa alterar a nível da prática clínica.

No contexto da prática clínica, a ferropénia (com ou sem anemia) constitui uma comorbidade comum em diversos contextos, doenças e condições crónicas (3, 4, 10, 13), apresentando prevalências elevadas em doentes com neoplasias (42,6%), insuficiência cardíaca (37 a 61%), doença renal crónica (24 a 85%), doença inflamatória intestinal (13 a 90%), hipertensão arterial pulmonar idiopática (43%) e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (18 a 48%) (1, 9, 10, 13, 14). A ferropénia foi estudada em diversas doenças crónicas, porém, muitas vezes apenas num contexto de anemia, o qual se pode revelar redutor face à sua prevalência real.

A ferropénia sem presença de anemia tem merecido um destaque emblemático no contexto da insuficiência cardíaca crónica em termos da sua importância clínica (2). No estudo realizado por Rangel et al. (2), a prevalência de ferropénia sem anemia, encontrada em doentes com insuficiência cardíaca, foi de 27%, sendo a prevalência de ferropénia com e sem anemia de 36%. Por sua vez, a prevalência de anemia foi estimada como estando entre 17% e 50% na insuficiência cardíaca crónica, apresentando uma prevalência mais baixa nos casos moderados, e uma maior prevalência nos casos de maior gravidade (2).

I.3.2. Sintomatologia da ferropénia

Existem muitos dados na literatura, que apontam para os possíveis efeitos nefastos da anemia ferropénica no desenvolvimento cognitivo das crianças, no desempenho físico, na produtividade no trabalho nos adultos, e no desfecho da gravidez (5). Por exemplo, a anemia ferropénica grave na gravidez foi associada a um risco aumentado de parto prematuro, baixo peso neonatal, e aumento da mortalidade materna e neonatal. Porém, há que salientar que a sintomatologia da ferropénia pode ocorrer numa fase precoce de carência de ferro ainda sem anemia. Para além dos sintomas habituais de anemia, tais como palidez, fadiga, dispneia, cefaleia e alopecia (4, 15), a diminuição de atividade das enzimas dependentes do ferro pode conduzir a uma sintomatologia mais alargada. A ferropénia pode ter efeitos diretos noutros tecidos para além dos envolvidos na eritropoiese, nomeadamente no músculo esquelético, coração e cérebro (4, 5, 9) (Quadro 2). Foi descrito que a ferropénia pode provocar alterações na termogénese, no metabolismo da tiróide e nas capacidades cognitivas, podendo também aumentar a irritabilidade, a fraqueza muscular e a suscetibilidade a infeções, induzir insuficiência

cardíaca, contribuir para a síndrome das pernas inquietas, ou provocar pica, isto é, desejo aberrante de ingestão de terra (3, 4, 9, 10, 12, 15, 16). Adicionalmente, atendendo ao relevante papel do ferro nos mecanismos celulares para a resposta à hipóxia, foi sugerido que o ferro pode, através desse mecanismo, influenciar a vasoconstrição pulmonar (9).

Quadro 2. Sintomas de ferropénia / anemia ferropénica.

Muito frequentes	<ul style="list-style-type: none"> • Palidez (45-50%) • Fadiga (44%) • Dispneia • Cefaleia (63%)
Frequentes	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia difusa e moderada (30%) • Glossite atrófica (27%) • Síndrome das pernas inquietas (24%) • Secura de pele • Enfraquecimento do cabelo • Sopro cardíaco (10%) • Taquicardia (9%) • Disfunção neurocognitiva • Angina de peito • Vertigem
Raros	<ul style="list-style-type: none"> • Instabilidade hemodinâmica (2%) • Síncope (0,3%) • Coiloniquia • Síndrome de Plummer-Vinson (<0,1%)

Adaptado de Lopez et al. (4).

I.4. Diagnóstico da ferropénia e anemia ferropénica

O diagnóstico da ferropénia a partir da suspeição sintomatológica e do contexto clínico, apresenta alguns desafios, já que esta pode ser bastante inespecífica, e pode ser confundida com várias outras doenças ou condições clínicas. Como referido anteriormente, os sintomas mais frequentes de ferropénia, ainda sem anemia, podem incluir fadiga, menor capacidade de tolerância ao exercício e de produtividade no trabalho, os quais, no entanto, nem sempre estão presentes nem são específicos, sendo a suspeita inicial de ferropénia habitualmente confirmada a partir da avaliação de resultados de testes laboratoriais (3, 4, 10, 17).

Os critérios de diagnóstico laboratorial de ferropénia absoluta, ferropénia funcional, anemia ferropénica e IRIDA estão estabelecidos, em especial, para a ferropénia absoluta, sendo,

os parâmetros ferritina sérica e taxa de saturação de transferrina (TSAT), biomarcadores consensuais de anemia ferropénica (3-5, 10). Níveis de ferritina sérica <30 ng/mL constitui o teste isolado mais específico e sensível para identificar a ferropénia isolada, visto que reflete baixas reservas de ferro (5, 10). No entanto, os níveis de ferritina sérica de referência podem variar entre 30 a 400 ng/mL em homens, e entre 13 a 150 ng/mL em mulheres (10). Peyrin-Biroulet et al. (10), na sua revisão das normas e orientações terapêuticas para a gestão da ferropénia a nível mundial, descreve a utilização de vários patamares para os níveis de ferritina sérica de acordo com diferentes populações e patologias associadas. Durante a progressão da ferropénia para anemia ferropénica, devido aos baixos níveis de ferro e à síntese aumentada de transferrina, a TSAT reduz para valores <16%, indicando que as reservas de ferro são insuficientes para assegurar uma eritropoiese adequada (3-5, 10). Atualmente, a maioria das orientações terapêuticas propõem um patamar para a TSAT <20%, sendo esta a referência frequentemente utilizada na presença de inflamação (4, 10).

A maioria das normas e orientações terapêuticas contemplam o diagnóstico de anemia ferropénica, sendo muito poucas as que recomendam a deteção de ferropénia isolada (10). Para além disso, quando se trata de doentes com infeções ou estados inflamatórios crónicos, os parâmetros de diagnóstico de ferropénia e anemia ferropénica ainda não se encontram bem definidos (10, 13). Nestes casos, os níveis aumentados de citocinas e de hepcidina, decorrentes da resposta à infeção ou à inflamação, podem causar uma distribuição inadequada do ferro no organismo, e, por conseguinte, constituírem fatores de confusão dos parâmetros de diagnóstico (5). A ferropénia pode ser classificada em absoluta, quando as reservas de ferro são insuficientes (i.e., ferritina sérica <100 ng/mL em contexto inflamatório) e não satisfazem as necessidades de ferro do organismo, ou funcional, quando, embora as reservas de ferro sejam suficientes (i.e., níveis de ferritina normais a elevados), a biodisponibilidade do ferro está comprometida (TSAT <20%). Na anemia da doença crónica (também designada de anemia inflamatória), os níveis de ferritina sérica estão aumentados, refletindo o sequestro de ferro nos macrófagos. No entanto, a transferrina e o recetor solúvel da transferrina não estão aumentados, sendo que a TSAT mantém os seus níveis reduzidos em estados inflamatórios. Neste caso, a TSAT baixa (<20%) constitui um critério de diagnóstico de ferropénia, acompanhada de níveis de ferritina empiricamente ajustados para 100 ng/mL ou superior (10, 13). Na maioria das orientações terapêuticas, são propostos os seguintes critérios de diagnóstico de ferropénia e/ou anemia ferropénica: níveis de ferritina sérica <100 ng/mL, ou entre 100 e 300 ng/mL com TSAT <20%, nos casos de insuficiência cardíaca crónica; níveis de ferritina

sérica <100 ng/mL e TSAT <20%, ou entre 200 e 500 ng/mL e TSAT <20-30%, nos casos de doença renal crónica; e, níveis de ferritina sérica <30 ng/mL ou entre 30 e 100 ng/mL, e TSAT <16% (13) (Quadro 3).

Quadro 3. Sumário de parâmetros recomendados para definição de ferropénia independente de anemia.

Associação Profissional	Ano	Ferropénia/ Anemia Ferropénica ^a	Parâmetros recomendados		
			Ferritina sérica, ng/mL	TSAT, %	Testes adicionais
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÓNICA					
ACCF/AHA	2017	F e AF	<100 ou 100-300	- e<20	-
Canadian Cardiovascular Society	2014	Apenas AF	-	-	-
European Society of Cardiology	2016	F e AF	<100 ou 100-299	- e<20	-
Cardiologistas franceses	2014	F	Fabs<100 Ffunc 100-299	- e<20	-
Comentário alemão para a European Society of Cardiology	2013	F	<100 ou 100-299	- e<20	-
National HeartFoundation of Australia and Cardiac Society of Australia and NZ	2011	F	Sem parâmetros recomendados	Sem parâmetros recomendados	-
Spanish Society of Cardiology e Spanish Society of Internal Medicine	2017	F	<100	ou<20	Em doentes com FS <100 ng/mL, mas TSAT >20%, testarsTfR
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA ^B					
Canadian Society of Nephrology	2008	apenas AF	-	-	-
ERBP	2013	F e AF	Fabs<100	e<20	-
KDIGO	2012	apenas AF	-	-	-
KDOQI	2012	apenas AF	-	-	-
KHA-CARI ^c	2013	F	<100 <200-500	<20 <20-30	-
NCGC	2015	apenas AF	-	-	-
UK NICE	2015	apenas AF	-	-	-
UK Renal Association	2012	apenas AF	-	-	-

Quadro 3. (Continuação)

Associação Profissional	Ano	Ferropénia/ Anemia Ferropénica ^a	Parâmetros recomendados		
			Ferritina sérica, ng/mL	TSAT, %	Testes adicionais
DOENÇA INFLAMATÓRIA DO INTESTINAL					
DII QUIESCENTE					
<i>ECCO</i>	2015	F e AF	<30	-	-
Grupo de Trabalho Português na DII	2016	F e AF	<30	e<16	Avaliação da PCR
DII ATIVA					
<i>British Society of Gastroenterology</i>	2011	F e AF	<50 ^d	-	-
<i>ECCO</i>	2015	F e AF	<100	-	-
Grupo de Trabalho Português na DII	2016	F e AF	30-100	e<16	Avaliação da PCR

Adaptado de Cappellini et al. (13).

^aAs orientações ou normas terapêuticas que descrevem parâmetros de diagnóstico específicos apenas para anemia ferropénica foram anotadas como “apenas AF”.

^bInclui insuficiência renal crónica com e sem hemodiálise.

^cEstes parâmetros são baseados em intervalos de alvos terapêuticos para o tratamento de ferropénia.

^dPossivelmente mais, dependente do grau de inflamação.

ACCF, *American College of Cardiology Foundation*; AF, anemia ferropénica; AHA, *American Heart Association*; DII, doença inflamatória intestinal; ECCO, *European Crohn's and Colitis Organisation*; ERBP, *European Renal Best Practice*; F, ferropénia; Fabs, ferropénia absoluta; Ffunc, ferropénia funcional; FS, ferritina sérica; KDIGO, *Kidney Disease Improving Global Outcomes*; KDOQI, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*; KHA-CARI, *Kidney Health Australia – Caring for Australasians with Renal Impairment*; NCGC, *National Clinical Guideline Centre*; NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*; NZ, Nova Zelândia; PCR, Proteína C Reativa; sTfR, recetor solúvel da transferrina; TSAT, taxa de saturação da transferrina.

A ferropénia funcional é frequentemente encontrada na síndrome de inflamação crónica, enquanto a absoluta está associada a uma absorção mais reduzida de ferro ou a quadros de hemorragia crónica. Também pode ocorrer uma combinação das duas condições de ferropénia. Na prática clínica, quando a ferritina sérica está normal ou elevada, a inflamação deve ser avaliada através da determinação de parâmetros inflamatórios, de que é exemplo a proteína C reativa (PCR). Por conseguinte, a elevação de ferritina no contexto de um valor aumentado de PCR, pode indiciar uma disfunção na utilização do ferro devido a inflamação crónica (3, 10, 13). Outro teste proposto para o diagnóstico diferencial da ferropénia absoluta e funcional inclui a determinação do recetor solúvel da transferrina (sTfR), uma proteína que não é influenciada pela inflamação, e que reflete as necessidades celulares de ferro (3, 10). O aumento do sTfR, mesmo perante uma concentração de hemoglobina normal, indica que as necessidades celulares de ferro não estão a ser satisfeitas, quaisquer que sejam os níveis de ferritina sérica. Por conseguinte, situações em que doentes apresentem níveis de PCR dentro dos níveis de referência, em conjunto com um quociente sTfR/log ferritina significativamente superior, indiciam o esgotamento

das reservas de ferro como a principal causa de ferropénia, ou seja, ferropénia absoluta (3, 10). No entanto, este quociente sTfR/log continua a ser pouco utilizado na prática clínica, provavelmente devido ao fato do sTfR não ser doseado de forma abrangente. Por sua vez, o teste de diagnóstico de referência, consistindo na coloração do ferro (Perls) em esfregaços de medula óssea obtidos por biópsia, é raramente utilizado por ser um procedimento invasivo e com avaliação qualitativa muito subjetiva (3, 10, 13).

I.5. Terapêutica da ferropénia

Atendendo aos seus efeitos negativos, a anemia ferropénica deve ser sempre tratada, através da suplementação com ferro (3). Por outro lado, a fundamentação dos benefícios do tratamento da ferropénia, ainda sem a presença de anemia, também reclama evidência adicional (3). Existem já alguns dados na literatura, sugerindo que a terapêutica de suplementação de ferro melhora o desempenho físico de mulheres em idade fértil e reduz a fadiga em mulheres com ferropénia sem anemia (3). É também capaz de melhorar a capacidade funcional, qualidade de vida e diminuir o internamento nos doentes com insuficiência cardíaca (2). Noutro plano do espectro da ferropénia, nomeadamente nas situações de doentes sintomáticos que apresentam anemia ferropénica grave, necessidade de aumento rápido de hemoglobina ou doentes com instabilidade cardiovascular (e.g., insuficiência cardíaca, angina), provocada pela anemia ferropénica, são comumente prescritas transfusões sanguíneas, com frequência de forma indevida, tendo em conta os riscos biológicos associados à transfusão (3).

Geralmente, o tratamento da ferropénia compreende duas abordagens terapêuticas principais, através de formulações orais ou endovenosas. Diversos fatores devem ser tidos em conta na seleção da terapêutica mais adequada, nomeadamente: a gravidade da ferropénia ou anemia, ou a quantidade de ferro que deve ser reposta; a necessidade de reabilitação hematológica rápida; a presença de estado inflamatório ativo; o custo do tratamento (5, 13). Por conseguinte, a escolha do tratamento deve ser avaliada de forma personalizada tendo em conta o contexto clínico individual de cada doente (3, 13).

I.5.1. Terapêutica com ferro oral

A terapêutica com ferro oral é frequentemente utilizada, constituindo, por norma, a primeira linha de tratamento da anemia ferropénica, por ser uma opção conveniente, pouco dispendiosa e eficaz para tratar doentes estáveis (5, 8, 10, 13). Atualmente, existem muitas

formulações orais no mercado, com protocolos para administração e duração do tratamento bem estabelecidos (5, 8, 13). A formulação oral mais utilizada para o tratamento de ferropénia é o sulfato ferroso, existindo também o fumarato de ferro, gluconato de ferro, ferro carbonílico e complexo de ferro polimaltosado. Idealmente, os doentes adultos com anemia são tratados com doses diárias de ferro oral contendo 100-200 mg de ferro elementar, enquanto as crianças requerem a utilização de preparações líquidas (3-6 mg/Kg de peso corporal) (5).

No entanto, a terapêutica com ferro oral apresenta potenciais desvantagens, principalmente a nível de reações adversas gastrointestinais, que poderão complicar a sua utilização e a adesão dos doentes à terapêutica (5, 6). De fato, efeitos secundários como dispepsia, náuseas, vômitos, dores abdominais, obstipação ou diarreia são muito frequentes, sendo explicados pelas propriedades oxidativas do ferro exercidas sobre a mucosa gastrointestinal (5, 17). Vários ensaios clínicos controlados e aleatorizados comprovaram que as reações adversas gastrointestinais são mais comuns com a utilização de ferro oral, em comparação com a terapêutica com ferro endovenoso (5). Por conseguinte, a taxa de adesão à terapêutica com ferro oral durante todo o período de tratamento da ferropénia para o restabelecimento das reservas de ferro (i.e., no mínimo 3 a 6 meses) é descrita como sendo bastante baixa (5). Para além disso, ocorrem outros fatores que podem interferir com a eficácia da terapêutica com ferro oral, nomeadamente a absorção diminuída de ferro devida à presença concomitante de alguns alimentos na dieta (por exemplo cálcio, chá, café), à ação de fármacos de utilização comum (inibidores da bomba de prótons) ou determinadas patologias (Quadro 1) (5).

No contexto de doenças ou condições que induzem absorção diminuída de ferro, tais como infeção por *Helicobacter pylori*, gastrite crónica, gastrectomia e IRIDA, a terapêutica com ferro oral pode não ser a mais adequada (5, 13). Para tal, contribui o fato de que, em média, apenas 10% do ferro ingerido por via oral é absorvido (13). Para além disso, a ineficácia do ferro oral pode ser exacerbada em doentes com estados inflamatórios ativos, onde a absorção de ferro é ainda mais diminuída pela ação dos níveis elevados de hepcidina induzidos pela inflamação (5, 13). Por conseguinte, doentes crónicos, geralmente com estados de inflamação ativa, podem não responder (ou responder apenas parcialmente) ao tratamento da ferropénia através de terapêutica com ferro oral (5, 13). Diversos ensaios clínicos comprovaram a superioridade da eficácia da terapêutica com ferro endovenoso relativamente ao ferro oral para o tratamento de ferropénia, nomeadamente em doentes com insuficiência cardíaca crónica, doença renal crónica e doença inflamatória intestinal (5, 13).

I.5.2. Terapêutica com ferro endovenoso

A terapêutica com ferro endovenoso é considerada como a principal alternativa ao ferro oral para o tratamento da ferropênia em doentes com anemia ferropénica confirmada, e que apresentam uma ou mais das seguintes condições adicionais: intolerância ou ineficácia do ferro oral; anemia grave com compromisso de atividades da vida diária; má absorção intestinal, devido, por exemplo, a gastrectomia, *bypass* duodenal, doença inflamatória intestinal, ou doença celíaca; hemorragias persistentes excedendo a capacidade de aporte adequado de ferro; doença renal crónica, com ou sem tratamento com agentes estimuladores da eritropoiese; insuficiência cardíaca crónica; anemia secundária à quimioterapia sob tratamento com agentes estimuladores da eritropoiese; pré e pós-operatório de doentes com necessidade de rápida reabilitação hematológica ou rápida correção de ferropénia, para prevenir ou diminuir a necessidade de transfusão de componentes sanguíneos em particular de concentrado eritrocitário; gravidez no 2º ou 3º trimestre, em caso de intolerância ou ineficácia do ferro oral; e no período pós-parto se a concentração de hemoglobina for ≥ 7 e ≤ 9 g/dL (8, 18). Por sua vez, a prescrição de transfusão de concentrado eritrocitário fica reservada a doentes sintomáticos, com necessidade de aumento rápido da hemoglobina, ou doentes com instabilidade cardiovascular (8).

Tal como para a terapêutica com ferro oral, existem também várias formulações de ferro endovenoso que podem ser utilizadas para o tratamento da ferropénia, tais como óxido de ferro sacarosado, ferro dextrano de baixo peso molecular, ferro isomaltosido e carboximaltose férrica (todos disponíveis em Portugal), gluconato férrico e ferumoxitol (não disponíveis em Portugal) (Quadro 4) (5, 6). A via de administração endovenosa permite o cálculo e prescrição da dose adequada de ferro necessária para a normalização dos valores de hemoglobina e restabelecimento das reservas de ferro (5), constituindo uma importante vantagem desta opção terapêutica. Por conseguinte, vários estudos comprovaram que a terapêutica com ferro endovenoso pode ser mais eficaz do que a apresentada pelo ferro oral (5, 19, 20). Algumas formulações, como a carboximaltose férrica, podem fornecer a dose total necessária para a correção da anemia ferropénica em uma ou duas infusões (com doses máximas de 1000 mg por semana) (5).

Quadro 4. Formulações de ferro endovenoso disponíveis em Portugal para o tratamento da ferropénia.

Formulação	Dose por administração	
	Standard	Máximo por administração
Ferro sacarosado	100-400 mg/2-90 min	300 mg/2 h
Ferro dextrano de baixo peso molecular	100 mg/2 min	1000 mg/1-4 h
Carboximaltose férrica	750-1000 mg/15-30 min	750-1000 mg/15-30 min
Ferro isomaltosido	20 mg/Kg de peso/15 min	20 mg/Kg de peso/15 min

Porém, a utilização de ferro endovenoso pode apresentar algumas desvantagens. Em primeiro lugar, pode requerer a administração em várias sessões terapêuticas, aumentando o número de visitas clínicas e a penosidade dos doentes (por exemplo com as formulações de óxido de ferro sacarosado). Em segundo lugar, a utilização de ferro endovenoso é suscetível de poder induzir reações adversas, como náuseas, vômitos, cefaleia, rubor facial, mialgia, prurido, artralgia e dores dorsais ou pré-cordiais. Reações mais graves, como hipersensibilidade e choque anafilático, foram anteriormente descritas associadas à utilização de ferro dextrano de elevado peso molecular (5), uma formulação entretanto abandonada. De qualquer forma, atualmente é recomendada a administração lenta de ferro endovenoso num ambiente clínico adequado, com acompanhamento durante e após o tratamento (cerca de 30 minutos), com vista a minimizar os riscos possíveis desta terapêutica (5). E por fim, atendendo às elevadas doses de ferro administradas através destas formulações endovenosas, os potenciais efeitos adversos a longo prazo em doentes com ferropénia funcional ou com anemia da doença crónica (i.e., sem esgotamento das reservas de ferro), ainda se encontram sob estudo, já que o ferro detém a capacidade de potenciar stress oxidativo e de eventualmente se poder associar a um aumento de suscetibilidade a infeções (5).

A utilização de terapêutica de ferro endovenoso tem sido amplamente descrita e avaliada em estudos observacionais e ensaios clínicos controlados e aleatorizados, para o tratamento da ferropénia em diversas situações crónicas (5, 6, 13, 17, 21). Vários estudos reportaram a terapêutica com ferro intravenoso como benéfica para o estado funcional e para a qualidade de vida de doentes com insuficiência cardíaca sistólica com ou sem anemia (2, 6, 13, 14, 19, 22). Atualmente, as orientações terapêuticas europeias para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca crónica já contemplam a avaliação por rotina dos parâmetros de metabolismo do ferro e a reposição das reservas de ferro em doentes com insuficiência cardíaca crónica com fração de ejeção do ventrículo esquerdo

diminuída e ferropénia, que apresentem sintomatologia, por forma a melhorar o seu estado funcional, a qualidade de vida e diminuir as necessidades de hospitalização (2).

I.6. Impacto da ferropénia nas doenças crónicas

A ferropénia tem vindo a ser descrita por vários autores como uma comorbilidade prevalente e associada a um impacto negativo no prognóstico de diversas doenças crónicas, tais como doenças cardiovasculares (e.g., doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar), doença renal crónica, doença inflamatória intestinal e DPOC (1, 2, 6, 13, 22). A ferropénia sem presença de anemia tem vindo a ganhar importante destaque, por exemplo, na insuficiência cardíaca crónica em termos da sua relevância clínica, assumindo um carácter emblemático. Existem evidências de que a ocorrência da ferropénia na insuficiência cardíaca crónica pode dever-se a várias causas, incluindo perda de apetite e má nutrição, absorção de ferro diminuída devida a edema intestinal, aumento de hemorragia gastrointestinal devida à utilização de fármacos anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e ARA II, ou ainda, como consequência do estado de inflamação crónica destes doentes (13).

A ferropénia tem sido descrita, desde há algum tempo, como um marcador de pior prognóstico e um potencial alvo terapêutico na insuficiência cardíaca (3, 6, 13, 14, 22). Vários estudos mostraram que, tal como a anemia, a ferropénia pode ocasionar efeitos deletérios no estado de saúde destes doentes, sendo os mais frequentes fadiga e diminuição da capacidade de exercício (13), contribuindo para o agravamento da doença e para o aumento das taxas de internamento e de mortalidade, já habitualmente elevadas na insuficiência cardíaca crónica (2, 13, 19, 20). Nalguns estudos, a ferropénia foi referida como um preditor independente para o internamento e para a mortalidade, sendo exemplos paradigmáticos os estudos de Jankowska et al. (23) e Okonko et al. (24) (2, 9, 13, 14, 22). No estudo realizado por Rangel et al. (2), a ferropénia foi associada a níveis aumentados do péptido natriurético do tipo B, um marcador potente de prognóstico na insuficiência cardíaca, em concordância com o que foi previamente demonstrado por outros grupos. Para além disso, outros marcadores de um estado mais avançado de insuficiência cardíaca, tais como disfunção sistólica do ventrículo direito e utilização de terapêutica de diuréticos de ansa, foram mais frequentemente observados em doentes com insuficiência cardíaca crónica e ferropénia (2). Por fim, Rangel et al. (2) demonstraram que a ferropénia é um fator preditor, independente de pior prognóstico na insuficiência cardíaca crónica,

mesmo em doentes sem anemia, avaliado pelo *endpoint* composto de morte cardiovascular, internamentos devidos a insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e arritmia.

Tal como referido anteriormente, vários ensaios clínicos de terapêutica com ferro endovenoso demonstraram que a correção da ferropénia, independentemente da correção de anemia, conduz a melhorias no desempenho físico, na classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) e na qualidade de vida de doentes com insuficiência cardíaca crónica (3, 6, 9, 13, 14, 19, 20, 22). Ponikowski et al. (25) reportaram que o tratamento da ferropénia com ferro endovenoso durante o período de um ano, em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, resultou numa melhoria de sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida, para além de estar associado a uma redução do risco de internamento devido a insuficiência cardíaca (3, 6, 22). Para além disso, revisões extensas e meta-análises de estudos sobre o tratamento com ferro endovenoso, em doentes com insuficiência cardíaca e ferropénia, apoiam que este tem um impacto positivo no prognóstico, salientando a sua associação com uma redução da hospitalização (14, 22). Por outro lado, outros estudos não revelaram uma associação significativa entre mortalidade devida a qualquer causa, ou mortalidade devida a eventos adversos cardiovasculares e ferropénia (2, 14, 22). No entanto, os resultados divergentes entre estudos podem dever-se a diferenças na amostragem e nas metodologias utilizadas para avaliar o valor prognóstico da ferropénia. Adicionalmente, vários autores salientam o facto de serem necessários mais estudos, com amostras maiores e períodos de seguimento mais longos, para uma avaliação mais sensível dos benefícios provenientes da correção da ferropénia em doentes com insuficiência cardíaca (3, 14, 22).

Na última década, têm surgido novas evidências sobre a relação entre a ferropénia e outras doenças cardiovasculares, para além da insuficiência cardíaca. Na doença arterial coronária, diversos estudos indicaram que a ferropénia constitui uma comorbilidade frequente, e com efeitos negativos no prognóstico da doença e na mortalidade devida a todas as causas, independentemente de outros fatores, como anemia, função renal e marcadores de inflamação ou ativação neuro-hormonal, principalmente em populações de risco acrescido (e.g. diabéticos) (6). Noutras doenças ou condições cardiovasculares, tais como, em doentes sujeitos a cirurgia cardíaca, também existem indícios de que o tratamento da ferropénia poderá ter efeitos benéficos (6).

Perante a importância do ferro para o normal funcionamento do organismo, nomeadamente por ser um constituinte das principais proteínas envolvidas no metabolismo aeróbico, é

expectável que a ferropénia, por si só, tenha um impacto negativo na capacidade aeróbica dos doentes afetados. A ferropénia sem presença de anemia foi relacionada com a diminuição de capacidade aeróbica, não só na insuficiência cardíaca crónica, como também na hipertensão arterial pulmonar idiopática e na DPOC (1, 9). Em diversos estudos com doentes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, a gravidade da ferropénia, independente da anemia, foi associada através da classificação funcional da OMS ou da NYHA, com a redução da capacidade de exercício e com o aumento da mortalidade (3, 6, 9). No caso particular da DPOC, Barberan-Garcia et al. (1) descreveram uma associação entre a ferropénia sem a presença de anemia, e menores capacidades aeróbica e de adaptação ao exercício físico (1). Para além disso, a ferropénia pode ser particularmente relevante nesta doença atendendo ao seu eventual efeito na resposta à hipóxia (9). Por sua vez, Nickolet al. (9) identificaram que os doentes com DPOC e com ferropénia sem anemia, apresentam maiores taxas de hipoxémia e de exacerbações da doença de base. No entanto, tal como estes autores destacam, não existem ainda muitos estudos disponíveis sobre a associação da ferropénia com o agravamento da sintomatologia ou do prognóstico apresentado pelos doentes com DPOC. Tal como para outras doenças crónicas (doença renal crónica, doenças inflamatórias intestinais, etc.), estes estudos têm sido maioritariamente realizados no contexto da anemia ferropénica (1, 9, 13).

Embora o potencial impacto negativo da anemia e da ferropénia no prognóstico de várias doenças crónicas seja amplamente referido na literatura, existem ainda poucos dados sobre a sua prevalência e valor preditivo para eventos adversos no âmbito da prática clínica corrente. Evidências recentes sugerem que este impacto pode ser significativo. Num estudo realizado num serviço de Medicina Interna em Portugal, verificou-se que a anemia e a ferropénia, com ou sem anemia, apresentam uma prevalência elevada em doentes internados na fase aguda de doenças crónicas (i.e., entre 67% para anemia e 18% para ferropénia sem anemia), sendo uma população maioritariamente constituída por idosos com múltiplas comorbilidades (26). Para além disso, este estudo mostrou que a incidência da mortalidade intra-hospitalar é significativamente superior em doentes internados com doenças crónicas e com anemia, ferropénia com ou sem anemia, ou anemia ferropénica, comparativamente a doentes internados com doenças crónicas sem deficiências hemáticas (26).

Os dados disponíveis na literatura preconizam a avaliação dos parâmetros de ferro em populações mais sensíveis, como a de mulheres, idosos e portadores de doenças crónicas, atendendo, não só, à elevada prevalência da ferropénia nestas populações, como também ao seu potencial impacto negativo no estado de saúde em geral e no prognóstico de

doenças crónicas, em particular. Por outro lado, vários estudos demonstraram que o tratamento da ferropénia contribui diretamente para a melhoria do estado de saúde, qualidade de vida e capacidade de exercício de doentes com ou sem anemia. No entanto, a escassez da evidência disponível impede ainda a inclusão da deteção e tratamento de ferropénia sem anemia, na maioria das normas e orientações terapêuticas para diversas doenças crónicas, incluindo doenças cardiovasculares, DPOC, doença renal crónica, doença inflamatória intestinal e neoplasias. Por conseguinte, existe uma necessidade de mais estudos sobre a prevalência, diagnóstico, tratamento e valor prognóstico da ferropénia na população em geral e com doenças crónicas, no contexto da prática clínica corrente. Os resultados destes estudos poderão alertar a comunidade médica para esta problemática, e reforçar a importância do diagnóstico proativo de estados de ferropénia (o que representa com frequência um desafio em contextos clínicos complexos) e do tratamento da ferropénia no âmbito da abordagem terapêutica global de doenças crónicas.

I.7. Definição dos objetivos da tese

Assume-se na elaboração desta tese, a oportunidade de contribuir para a valorização da ferropénia enquanto condição clínica, contextualizada ou não à existência de anemia ferropénica, norteadas pelas seguintes questões interativas:

- Qual a dimensão epidemiológica da ferropénia?
- Qual a sua importância clínica e no âmbito da Saúde Pública?
- Qual o impacto em contexto de doença crónica?
- Qual a abordagem terapêutica mais adequada?
- Que perspetivas futuras de investigação e desenvolvimento?

Estruturar a resposta a estas questões, pretende ser o contributo desta tese, a qual se entende poder constituir novidade formal (avanço científico), tendo em conta que, a prevalência da ferropénia e da anemia ferropénica poderá estar subestimada na população em geral e em populações de doentes afetadas por doenças crónicas. Existe uma evolução recente do conceito de ferropénia, com e sem anemia, que importa cimentar na prática clínica.

Em termos de contributo para a prática clínica, antevê-se a possibilidade de induzir maior consistência na abordagem diagnóstica e terapêutica, sobretudo em cenários de maior

complexidade e, dessa forma, poder assumir relevância assistencial, contribuindo, assim, para a melhoria do prognóstico funcional e vital dos doentes.

Atendendo à necessidade premente da avaliação da prevalência da ferropénia e do seu potencial impacto clínico em segmentos mais sensíveis da população, os principais objetivos subjacentes aos trabalhos de investigação, apresentados nesta tese, foram os seguintes:

- Determinar a prevalência global e estratificada por idade, género ou região geográfica de anemia e de ferropénia, com e sem presença de anemia, na população adulta portuguesa.
- Estimar a prevalência de anemia e de ferropénia, com e sem presença de anemia, na população adulta portuguesa, comparando a população idosa (i.e., 65-79 anos e ≥ 80 anos), com a restante população adulta (i.e., < 65 anos).
- Avaliar a perceção do diagnóstico de anemia, bem como as características e fatores preditores de anemia, na população adulta portuguesa.
- Avaliar a eficácia e tolerabilidade da terapêutica com ferro endovenoso para o tratamento da ferropénia em doentes com e sem anemia, seguidos em regime de ambulatório num Hospital de Dia.
- Rever a evidência disponível sobre o impacto da anemia e da ferropénia, com e sem anemia, nos doentes com DPOC, incidindo em aspetos dos mecanismos patológicos, consequências clínicas e efeitos potenciais de diferentes abordagens terapêuticas.

Enumeram-se os seguintes trabalhos pessoais e de colaboração, já publicados:

1. Fonseca C, Marques F, **Robalo Nunes A**, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. Intern Med J. 2016 Apr; 46(4): 470-478. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/imj.13020>.
2. **Robalo Nunes A**, Fonseca C, Marques F, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in older Portuguese adults: An EMPIRE substudy. Geriatr Gerontol Int. 2017 Nov; 17(11): 1814-1822. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/ggi.12966>.

3. Marques F, Fonseca C, **Robalo Nunes A**, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Contextualizando a Elevada Prevalência de Anemia na População Portuguesa: Percepção, Caracterização e Preditores: Um Sub-Estudo do EMPIRE. Medicina Interna. 2016; 23(4): 26-38. Disponível em: <https://www.spmi.pt/revista/vol23/v23n4a07.pdf>.
4. **Robalo Nunes A**, Palricas Costa A, Rocha SL, Garcia de Oliveira A. Efficacy and Tolerability of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients with Iron Deficiency at a Hospital Outpatient Clinic: A Retrospective Cohort Study of Real-World Clinical Practice. Anemia. 2017; 2017: 3106890. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/3106890>.
5. **Robalo Nunes A**, Tátá M. The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview. Rev Port Pneumol. 2017 May-Jun; 23(3): 146-155. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.rppnem.2016.12.005>.

No Quadro 5 apresentam-se as principais características dos cinco artigos publicados, no que se refere ao tipo de artigo e à participação do autor.

Quadro 5. Características principais dos cinco artigos publicados.

Nº de trabalho	Tipo	1º autor	Co-autor			
			Conceção e desenho	Recolha de dados	Análise de dados	Redação
1	Epidem		X		X	X
2	Epidem	X	X	X	X	X
3	Epidem		X		X	X
4	Retrosp	X	X	X	X	X
5	Revisão	X	X	X	X	X

Epidem - Epidemiologia; Retrosp – Retrospectivo.

Os trabalhos incluídos foram realizados nos seguintes contextos:

- Anemia Working Group Portugal – Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia
- Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Pulido Valente e Hospital Universitário de Santa Maria (Hospital de Dia do Serviço de Imunohemoterapia)

- Hospital das Forças Armadas, Pólo de Lisboa

Inclui-se como apêndice, no âmbito de perspetivas de investigação, o projeto de estudo intervencional aprovado e em curso:

Ensaio Clínico Nº EudraCT 2017-003659-52 e código CEIC 20170896 – **Estudo PULSE** - *Impact of Iron Deficiency treatment with intravenous ferric carboxymaltose in patients with Chronic Obstructive **Pulmonary Disease**: an open-label, randomized, 2-arm, no treatment control, parallel **study** – **PULSE study***

A presente tese está estruturada por forma a cumprir os requisitos enumerados no nº 1 do Artigo 64 do Regulamento de Estudos da Universidade de Aveiro, os quais, em relação à modalidade adotada, indicam a necessidade de inclusão das seguintes vertentes:

- a) Enquadramento face ao “estado da arte”
- b) Relevância dos contributos e elementos de inovação
- c) Perspectiva integradora e conclusões gerais

O **Capítulo I** apresenta uma introdução geral relativa aos conhecimentos atuais sobre diferentes aspetos da ferropénia enquanto entidade clínica, tais como a prevalência, importância clínica, diagnóstico, tratamento e impacto no prognóstico de doenças crónicas.

O **Capítulo II** apresenta os trabalhos publicados que constituem o contributo conceptual e científico para o tema da tese.

O **Capítulo III** apresenta a discussão global e uma perspectiva integradora dos trabalhos publicados, enfatizando o contributo específico de cada um.

O **Capítulo IV** corresponde a considerações finais da tese e aponta, face ao cenário actual, possíveis perspetivas futuras de desenvolvimento de linhas de investigação.

Um médico que só sabe Medicina, nem Medicina sabe

Abel Salazar (1889-1946)

Capítulo II

TRABALHOS PUBLICADOS

***A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ainda ninguém
pensou sobre aquilo que todo o mundo vê***

Arthur Schopenhauer (1788-1860)

II.1. Dimensão Epidemiológica

Fonseca C, Marques F, **Robalo Nunes A**, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. Intern Med J. 2016 Apr; 46(4): 470-478. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/imj.13020>.



Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study

C. Fonseca,^{1,2,3} F. Marques,^{1,2,3} A. Robalo Nunes,^{1,4} A. Belo,^{1,5} D. Brilhante^{1,6} and J. Cortez^{1,7,8}

¹Anemia Working Group Portugal, ²Internal Medicine Department, S. Francisco Xavier Hospital/Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, ³NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, ⁴Immunohemotherapy (Transfusion Medicine) Department, Centro Hospitalar Lisboa Norte, ⁵OM Pharma, ⁶Hematology Department, Cancer Portuguese Institute, Francisco Gentil - Lisbon, ⁷Laboratory Medicine Unit, Nova Medical School/Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, and ⁸Clinical Pathology (Haematology Laboratory), Cancer Portuguese Institute, Francisco Gentil - Lisbon, Lisbon, Portugal

Key words

anaemia, iron deficiency, epidemiology, prevalence, Portugal.

Correspondence

Cândida Fonseca, S. Francisco Xavier Hospital/CHLO, Estrada Forte do Alto do Duque, 1449-005, Lisboa, Portugal.
Email: mcandidafonseca@gmail.com

Received 16 July 2015; accepted 13 December 2015.

doi:10.1111/imj.13020

Abstract

Background: Anaemia and iron deficiency are major public health problems with great implications on quality of life.

Aims: To establish the general prevalence of anaemia and iron deficiency in the adult Portuguese population and the prevalence by age, gender and region.

Methods: This was a population-based, cross-sectional study (EMPIRE study) based on a representative sample of 7980 adults residing in mainland Portugal, which were selected using a random route sampling method. Levels of haemoglobin, ferritin, creatinine and C-reactive protein were measured by Point-of-Care assays; participants also completed a questionnaire about demography and medical history.

Results: The measured prevalence of anaemia was 19.9% (95% confidence interval: 19.0–20.8%); 84% of cases were previously undiagnosed. Anaemia was more prevalent among women (20.8%), young adults (18–34 years) (22.8–30.5%), older adults (21.0%), and pregnant women (54.2%). Anaemia varied across regions: from 15.5% in the Center region to 24.9% in the South. Iron deficiency was also highly prevalent: 16.7% (ferritin <15 ng/mL), 31.9% (<30 ng/mL), 53.3% (<50 ng/mL) and 84.3% (<100 ng/mL). Iron deficiency anaemia represented most anaemia cases: 29.0% (ferritin <15 ng/mL), 54.8% (<30 ng/mL), 75.4% (<50 ng/mL) and 92.5% (<100 ng/mL).

Conclusion: Anaemia and iron deficiency are highly prevalent in Portugal and largely undiagnosed. Women, young adults and older individuals are more prone to present these conditions and there are marked regional asymmetries. Nationwide strategies for prevention, diagnosis and treatment of these conditions should be implemented.

Introduction

Anaemia, a major public health problem affecting nearly 25% of the world population, has great implications on quality of life.^{1–8} It can occur during all ages, but it particularly affects young children (≤5 years) and women, especially during pregnancy.^{1,9–12} The prevalence, being ≥20% in developing countries (most of Africa, Asia and South America), represents a significant public health problem.¹

Anaemia, characterised by reduced red blood cell count, leads to impaired oxygen delivery to tissues.^{13,14} This is mainly due to one (or more) of three causes: increased or decreased red blood cell production or blood loss. There are many causes of these processes: nutritional deficiencies (e.g. iron, vitamin B12 and folate)^{13,15} and genetic disorders (e.g. thalassaemia)^{13,16} as well as many medical conditions (e.g. infections, cancer and autoimmune disorders).^{13,17,18}

Iron deficiency, the leading aetiology of anaemia, is generally assumed to account for more than half of the cases worldwide.^{19,20} In fact, iron deficiency is by itself the most common nutritional disorder, being prevalent even in industrialised nations.^{19,20} In developed countries, iron deficiency is normally caused by insufficient dietary iron intake or by conditions that cause either iron loss or decreased iron absorption.^{21,22} It also occurs in

Funding: OM Pharma Portugal provided financial support to the Anemia Working Group Portugal (AWGP) to conduct this study. Nonetheless, the AWGP had full autonomy in the design, conduct, analysis, interpretation and publication of the study results.

Conflict of interest: C. Fonseca, F. Marques, A. Robalo Nunes, D. Brilhante and J. Cortez received speaker honoraria from OM Pharma Portugal.

northern Europe^{23,24} mainly due to the low intake of meat and vegetables and the high intake of dairy products, which reduces iron absorption.²² In countries using Mediterranean diets (includes a high intake of meat, fruits and vegetables), iron deficiency is thought to be less prevalent.²² In developing countries where iron deficiency is very common due to malnutrition and poor dietary iron intake,^{25,26} infections/infestations contribute to make the issue a major public health problem.¹⁹

Iron deficiency is more likely to occur when requirements are increased, such as during periods of rapid growth (children and adolescents). Female adolescents are even more prone because of menstrual bleeding and reduced dietary iron intake.^{20,22,27–31} Additionally, women of reproductive age and particularly pregnant women have a high risk of iron deficiency.^{20,22,27} Even without anaemia, iron deficiency can cause deleterious effects: impairment of cognitive development and performance, reduced working capacity (especially physical labour) and increased maternal mortality.¹⁹

In Portugal, there are no data regarding the prevalence of anaemia and iron efficiency, although the World Health Organization (WHO) estimates the prevalence of anaemia in the general population to be approximately 15%.¹ Hence, this study aims to establish the extent of the problem in the Portuguese adult population and the prevalence by age, gender and region. An additional aim is to raise public awareness in this country.

Methods

Study design and setting

This epidemiological, cross-sectional, population-based study (the EMPIRE study) was conducted in mainland Portugal from March to July 2013. All efforts were made to ensure the representativeness of the study population, including the sample size calculation and sampling method (fully described in the following sections).

Participants were interviewed at their residencies during week days from 10:00 am to 9:30 pm. During the interview, levels of relevant biomarkers were measured, and the participants completed a questionnaire about demography and medical history.

All members of the independent team conducting the interviews were healthcare professionals (mainly nurses), with training on inquiry techniques and on the study materials.

The study received favourable opinion by the Ethics Committee of the NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisbon, Portugal. The study protocol and data collection forms received approval from the Portuguese National Data

Protection Committee (CNPd, Lisbon, Portugal). Participants provided their oral informed consent before any study procedure was conducted.

Study sample and selection of subjects

The study enrolled adults (≥ 18 years old) residing in mainland Portugal who were willing and consented to participate. The autonomous regions of Madeira and Azores were not included in the study due to logistic constraints (i.e. difficulties in conducting the study on the several islands that constitute these regions).

To obtain a representative sample of the Portuguese population, an area-random route-sampling method consisting of two steps was employed.³² First, the Portuguese population was stratified into four regions: North, Center, Lisbon and Tagus Valley and South, which represent the current distribution of the mainland Portuguese population. Within each region, municipalities representative of the geographic and demographic characteristics were selected based on data from the 2011 Portuguese National census, made available by the National Institute of Statistics (INE). The study was conducted in a total of 45 representative municipalities; the number of interviews conducted within each municipality was calculated based on data from the 2011 Portuguese National census.³³

Second, in each municipality, a random route with turns to the right and left from a starting point (city hall, church, etc.) was defined. At the first street, the interviewer went to the first house on the right. In the case of apartment buildings, the interviewer went to the right ground-floor apartment, then the left first floor apartment and so on up to the last floor of the building. Then, the interviewer went to the second house on the left. In the case of apartment buildings, the interviewer went to the left ground-floor apartment, then the right first floor apartment and so on up to the last floor of the building. This process was repeated up to the turning points defined by the route and then was repeated at each new street.

Once the households were selected, all members ≥ 18 years old were invited to participate. Once participants provided their oral informed consent, they were asked to complete the study questionnaire, and the study-related measurements were undertaken.

Assessments

Demographics and medical history

Study participants were asked to complete a questionnaire about demographic and anthropometric characteristics, dietary habits, medical history (with

Fonseca *et al.*

emphasis on surgeries and cancer diagnosis), known life-style risk factors, diagnosis and symptoms of anaemia and current therapies. Research staff assisted subjects with low literacy skills.

Biomarkers: haemoglobin, ferritin, creatinine, C-reactive protein

Relevant biomarkers were measured through capillary puncture using point-of-care testing devices. Haemoglobin levels were measured using CERA CHEK Hb Plus (CeraGem Medisys, Chungnam, South Korea). Ferritin and C-reactive protein levels were determined using VEDALAB EASY READER (Veda Lab, Alençon, France). Creatinine levels were measured using CardioCheck PA (Polymer Technology Systems, Inc, Indianapolis, IN, USA). All tests have been properly validated by the manufacturer.

Definition of anaemia

The WHO haemoglobin thresholds were used to identify anaemic participants: haemoglobin levels <13 g/dL for men, <12 g/dL for non-pregnant women and <11 g/dL for pregnant women in the first and third trimesters and <10.5 g/dL in the second trimester. Corrections for altitude were not implemented as no interviews were conducted at altitudes higher than 1000 meters, reflecting the population distribution in mainland Portugal.

Definition of iron deficiency

Iron deficiency was classified according to different cut-off levels of ferritin: <15 ng/mL, <30 ng/mL, <50 ng/mL and <100 ng/mL, considering the different cut-offs of ferritin proposed overtime.^{19,34–38} All iron deficiency analyses were conducted for these four different levels.

Statistical methods

This study was designed to obtain representative estimates of the prevalence of anaemia and iron deficiency in the adult Portuguese population. A sample size of 7890 subjects was calculated, assuming an estimated prevalence of anaemia of 15% (WHO estimates)¹ and considering a significance level of 5%, an error margin lower than 2.5% in each of the four regions of the country and an error margin lower than 1% for the country.

Descriptive statistics were employed for all variables. Relative frequency distributions for categorical variables were expressed as percents; distribution indicators for quantitative variables were expressed as mean, median, standard deviation, minimum and maximum. Demographic, anthropometric and clinical variables underwent bivariate analysis. An independent sample *t*-test and chi-square test were used as appropriate. For each

estimated prevalence, the respective 95% confidence interval (CI) was also calculated. Statistical analyses were performed at a 5% significance level.

Analyses were conducted using spss for Windows, version 16.0 (spss Inc., Chicago, IL, USA); 95% CI for the estimated prevalence was calculated using OpenEpi, version 3.01.³⁹

Results

Study population

A total of 10 572 adult Portuguese residents was invited to participate in the study. Of those, 7890 agreed to participate, representing a 75% acceptance rate.

The study population comprised 3731 men (47%). The mean (SD) age was 47.4 (18.7) years; most participants were aged 18–64 years (79.5%).

Approximately, one third of participants (34.4%) reported having 12 years of schooling; 19.0% had a college degree and 21.8% had 4 or fewer years of formal education. About half the study population was professionally active (53.7%); 15.3% were unemployed; 9.1% were students and 21.9% were retired.

A few participants reported having a restricted diet: 2.4% were vegetarian; 0.1% were ovo-lacto-vegetarian and 0.1% were vegan. The vast majority had an unrestricted diet (97.5%). One per cent of participants reported a surgical procedure within 3 months of enrollment in the study. The percentage of participants with an infectious or inflammatory disorder at the time of the study was 4%.

Prevalence of anaemia

The overall measured prevalence of anaemia was 19.9% (95% CI: 19.0–20.8%), but 84% of anaemic participants reported never having had a diagnosis of anaemia. When considering those participants under treatment with iron, folate or vitamin B12 as anaemic independent of their haemoglobin level, the ‘actual’ prevalence of anaemia was raised to 20.6% (95% CI: 19.7–21.5%).

Table 1 shows the prevalence of anaemia in specific groups of the study population. Anaemia was significantly more prevalent among women (20.8% vs 18.9%; $P < 0.034$), especially pregnant women (54.2%). The elderly also tended to have a higher prevalence of anaemia (21.0% vs 19.6%; $P = 0.198$).

Figure 1A depicts the prevalence of anaemia according to gender and age groups. Women presented higher prevalence of anaemia up to the age of 65, but in the elderly (≥ 65 years,) anaemia was more prevalent among men. It is noteworthy that anaemia was more prevalent

Table 1 Measured prevalence of anaemia in the study population

Population groups	Prevalence of anaemia, % (95% CI)
Total population (<i>n</i> = 7890)	19.9 (19.0–20.8)
Men (<i>n</i> = 3731)	18.9 (17.6–20.1)
Women (<i>n</i> = 4159)	20.8 (19.6–22.0)
Pregnant women (<i>n</i> = 59)	54.2 (41.5–66.6)
Non-pregnant fertile women (<i>n</i> = 2445)	20.7 (19.2–22.4)
Elderly ≥65 years old (<i>n</i> = 1617)	21.0 (19.1–23.1)

in young adults (<35 years), the numbers being particularly striking in younger women: 30.5% in women aged 18–24 years and 27.6% in women aged 25–34 years.

The estimated prevalence of anaemia varied significantly ($P < 0.001$) between the different regions of the country (Fig. 2A). Anaemia was more prevalent in the South (24.9%) and in Lisbon and Tagus Valley (23.9%) than in the Center (15.5%) and in the North (17.9%).

Table 2 shows the measured prevalence of anaemia according to participants' characteristics. Anaemia was more prevalent among participants with body mass index (BMI) <18.5 kg/m². It varied between the different education levels, with higher prevalence among those with no formal qualifications (25.8%) and those with a 12-year scholarship (23.5%).

Participants with an unrestricted diet had a prevalence of anaemia compatible with general population estimates. Vegetarians had, however, a considerably higher prevalence of anaemia (26.5%). Ovoluteo vegetarians

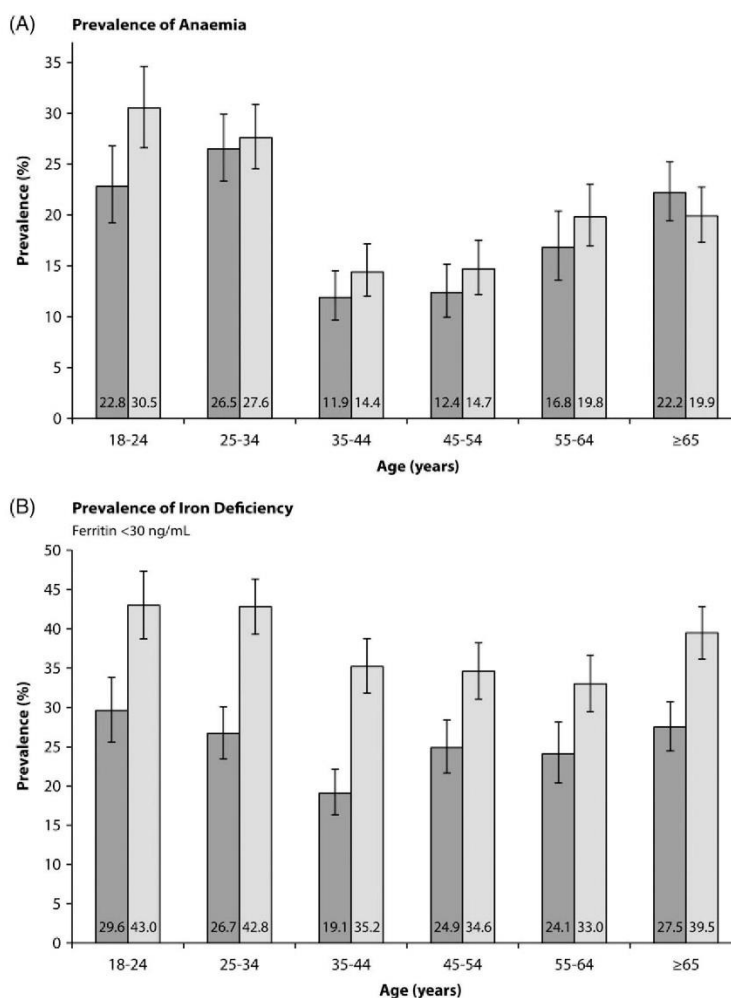


Figure 1 Measured prevalence of anaemia (A) and iron deficiency (B) in the study population by age and gender. Error bars represent 95% confidence intervals.

Fonseca *et al.*

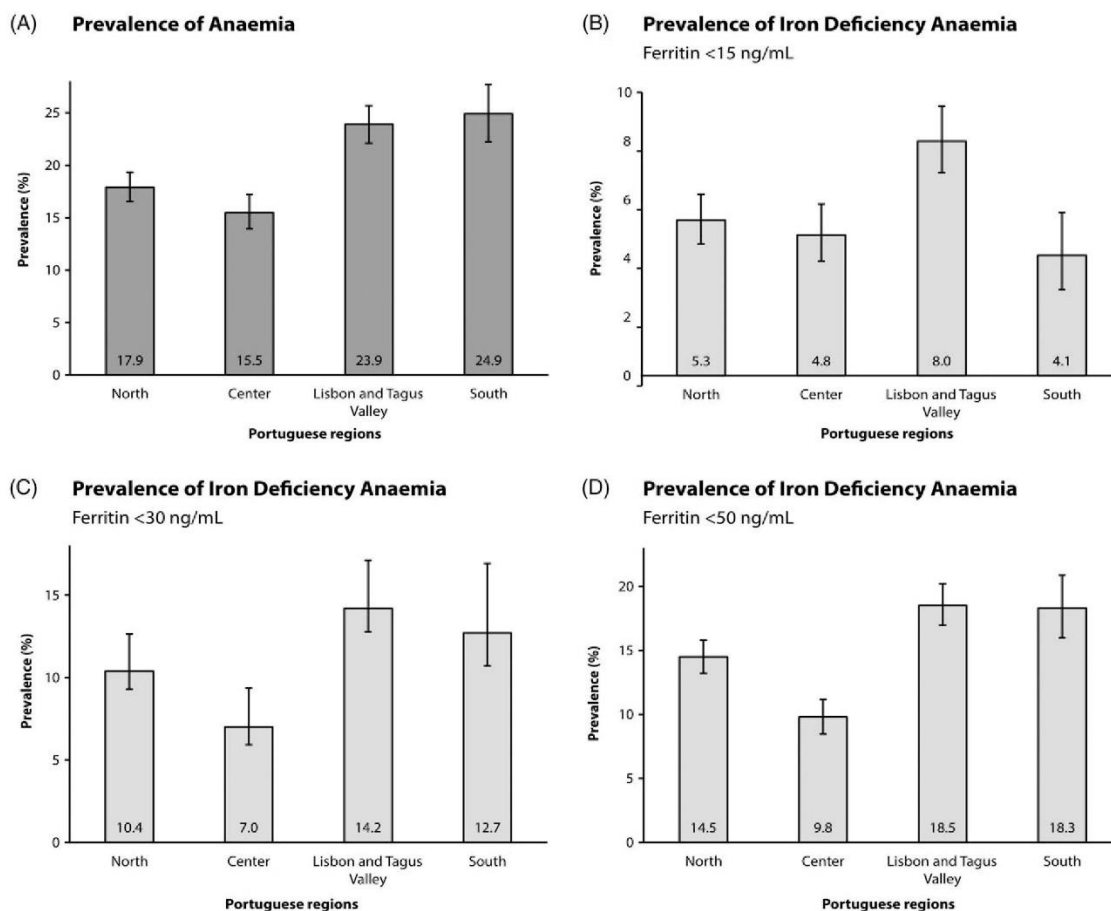


Figure 2 Measured prevalence of anaemia (A) and iron deficiency anaemia (B–D) in the study population by region of the country. Error bars represent 95% confidence intervals.

and vegans also displayed a high prevalence of anaemia; however, only a few participated in the study ($n = 10$ and $n = 2$ respectively).

Prevalence of iron deficiency

Iron deficiency (as measured by ferritin levels) was present in considerable portions of the study population. The overall measured prevalence of iron deficiency was 16.7% (95% CI: 15.7–17.4%) for ferritin <15 ng/mL, 31.9% (95% CI: 30.8–32.9%) for ferritin <30 ng/mL, 53.3% (95% CI: 52.2–54.4%) for ferritin <50 ng/mL and 84.3% (95% CI: 83.5–85.1%) for ferritin <100 ng/mL.

Table 3 shows the measured prevalence of iron deficiency in specific groups of the study population, and

Figure 1B depicts the prevalence of anaemia according to gender and age groups. Similar to anaemia, iron deficiency was more common among women for all ferritin cut-off levels, reaching a striking prevalence of 40.7% among pregnant women at a ferritin cut-off of 15 ng/mL. The elderly also presented a consistently higher prevalence of iron deficiency.

The measured prevalence of iron deficiency according to participants' characteristics is also shown in Table 2. Generally, for all ferritin cut-off levels previously defined, iron deficiency followed similar patterns to those of anaemia. Participants with BMI <18.5 or ≥ 40 kg/m² showed a higher prevalence of iron deficiency. Vegetarians were more prone to present iron deficiency in comparison to individuals with unrestricted diets.

Table 2 Measured prevalence of anaemia and iron deficiency according to demographic and clinical characteristics of participants

Characteristic	Prevalence of anaemia, % (95% CI)	Prevalence of iron deficiency, % (95% CI)		
		Ferritin <15 ng/mL	Ferritin <30 ng/mL	Ferritin <50 ng/mL
Age				
18–64 years (<i>n</i> = 6267)	19.6 (18.6–20.6)	16.5 (15.6–17.4)	31.5 (30.3–32.6)	52.7 (51.5–53.9)
≥65 years (<i>n</i> = 1617)	21.0 (19.1–23.1)	17.0 (15.2–18.9)	33.5 (31.3–35.9)	55.7 (53.3–58.1)
Race/ethnicity				
Caucasian (<i>n</i> = 7661)	19.8 (18.9–20.7)	16.4 (15.6–17.3)	31.7 (30.7–32.8)	53.2 (52.1–54.3)
Black (<i>n</i> = 195)	22.6 (17.1–28.8)	21.5 (16.2–27.7)	38.5 (31.8–45.4)	57.4 (50.4–64.2)
Indian (<i>n</i> = 17)	23.5 (8.0–47.5)	23.5 (8.0–47.5)	35.3 (15.7–59.5)	64.7 (40.5–84.3)
Asian (<i>n</i> = 17)	23.5 (8.0–47.5)	17.7 (4.7–40.9)	23.5 (8.0–47.5)	58.8 (35.0–79.9)
Body mass index (kg/m²)				
<18.5 (<i>n</i> = 90)	30.0 (21.2–40.1)	24.4 (16.4–34.1)	60.0 (49.6–69.7)	77.8 (68.3–85.5)
18.5–24.9 (<i>n</i> = 3856)	20.4 (19.1–21.7)	20.2 (18.9–21.4)	35.1 (33.6–36.7)	56.0 (54.4–57.5)
25.0–29.9 (<i>n</i> = 3096)	18.3 (17.0–19.7)	12.5 (11.4–13.7)	26.7 (25.2–28.3)	48.3 (46.6–50.1)
30.0–39.9 (<i>n</i> = 564)	21.6 (18.4–25.2)	13.5 (10.8–16.5)	32.3 (28.5–36.2)	57.3 (53.2–61.3)
≥40 (<i>n</i> = 14)	21.4 (5.80–48.0)	14.3 (2.5–39.7)	42.9 (19.6–68.9)	64.3 (37.60–96.0)
Education				
No formal qualification (<i>n</i> = 349)	25.8 (21.4–30.6)	9.7 (7.0–13.2)	32.1 (27.4–37.1)	63.6 (58.5–68.5)
4 years of schooling (<i>n</i> = 1339)	16.6 (14.7–18.6)	15.9 (14.0–17.9)	28.4 (26.0–30.8)	51.2 (48.6–53.9)
6 years of schooling (<i>n</i> = 648)	14.7 (12.1–17.5)	9.3 (7.2–11.7)	20.4 (17.4–23.6)	44.0 (40.2–47.8)
9 years of schooling (<i>n</i> = 1264)	15.3 (13.4–17.3)	11.8 (10.1–13.7)	23.4 (21.1–25.8)	46.2 (43.5–49.0)
12 years of schooling (<i>n</i> = 2654)	23.5 (21.9–25.2)	19.9 (18.4–21.5)	38.2 (36.3–40.0)	57.1 (55.2–59.0)
College degree (<i>n</i> = 1466)	19.9 (17.9–22.0)	19.4 (17.4–21.5)	35.5 (33.1–38.0)	56.2 (53.7–58.7)
Diet				
Unrestricted (<i>n</i> = 7689)	19.7 (18.8–20.6)	16.2 (15.4–17.1)	31.3 (30.3–32.4)	52.8 (51.7–53.9)
Ovolactovegetarian (<i>n</i> = 10)	30.0 (8.3–62.0)	40.0 (14.2–70.9)	60.0 (29.1–85.8)	70.0 (38.0–91.7)
Vegetarian (<i>n</i> = 189)	26.5 (20.5–33.1)	29.1 (23.0–35.9)	51.3 (44.2–58.4)	73.0 (66.4–79.0)
Vegan (<i>n</i> = 2)	50.0 (2.5–97.5)	0.0 (0.0–77.64)	50.0 (2.5–97.5)	100 (22.4–100.0)

Table 3 Measured prevalence of iron deficiency in the study population

Population groups	Prevalence of iron deficiency, % (95% CI)		
	Ferritin <15 ng/mL	Ferritin <30 ng/mL	Ferritin <50 ng/mL
Total population (<i>n</i> = 7890)	16.7 (15.7–17.4)	31.9 (30.8–32.9)	53.3 (52.2–54.4)
Men (<i>n</i> = 3731)	12.9 (11.9–14.0)	25.1 (23.8–26.6)	41.7 (40.1–43.2)
Women (<i>n</i> = 4159)	19.8 (18.7–21.1)	37.9 (36.4–39.4)	63.8 (62.3–65.2)
Pregnant women (<i>n</i> = 59)	40.7 (28.7–53.5)	62.7 (49.9–74.3)	83.1 (71.9–91.1)
Non-pregnant fertile women (<i>n</i> = 2445)	20.0 (18.4–21.6)	38.0 (36.1–40.0)	64.4 (62.5–66.3)
Elderly ≥65 years old (<i>n</i> = 1617)	17.0 (15.2–18.9)	33.5 (31.3–35.9)	55.7 (53.3–58.1)

Prevalence of iron deficiency anaemia

The prevalence of anaemia attributable to iron deficiency identified in this study (i.e. participants with both anaemia and iron deficiency) is considerably high for all ferritin cut-off levels. The overall estimated prevalence of iron deficiency anaemia was 5.8% (95% CI: 5.3–6.3%) for ferritin <15 ng/mL, 10.9% (95% CI: 10.3–11.6%) for ferritin <30 ng/mL, 15.0% (95% CI: 14.2–15.8%) for ferritin <50 ng/mL and 18.4% (95% CI: 17.40–19.4%) for ferritin <100 ng/mL.

Table 4 shows the measured prevalence of iron deficiency anaemia in specific groups of the study

population. For all ferritin levels, women presented a higher prevalence of iron deficiency anaemia; pregnant women presented a remarkably high prevalence of iron deficiency anaemia, with all anaemic pregnant women in the study presenting ferritin <100 ng/mL. It is also noteworthy that iron deficiency anaemia was not particularly prevalent among the elderly in contrast to anaemia and iron deficiency alone.

Iron deficiency anaemia varied between the different regions of the country (as depicted in Figure 2B–D) and in this case, followed somewhat different patterns than all-cause anaemia. In the Center and South regions, the

Fonseca *et al.*

Table 4 Measured prevalence of iron deficiency anaemia in the study population

Population groups	Prevalence of iron deficiency anaemia, % (95% CI)		
	Ferritin <15 ng/mL	Ferritin <30 ng/mL	Ferritin <50 ng/mL
Total population (n = 7890)	5.8 (5.3–6.3)	10.9 (10.3–11.6)	15.0 (14.2–15.8)
Men (n = 3731)	5.1 (4.4–5.8)	9.4 (8.5–10.9)	13.4 (12.3–14.5)
Women (n = 4159)	6.4 (5.7–7.2)	12.3 (11.3–13.3)	16.4 (15.3–17.6)
Pregnant women (n = 59)	27.1 (17.0–39.5)	40.7 (28.7–53.5)	49.2 (36.6–61.8)
Non-pregnant fertile women (n = 2445)	6.7 (5.7–7.7)	12.4 (11.1–13.7)	16.7 (15.3–18.3)
Elderly ≥65 years old (n = 1617)	5.4 (4.4–6.6)	10.6 (9.2–12.2)	14.9 (13.2–16.7)

extent of anaemia explained by iron deficiency is considerably lower than in other regions.

Overall, 29.0% of anaemic participants had ferritin <15 ng/mL, 54.8% had ferritin <30 ng/mL, 75.4% had ferritin <50 ng/mL and 92.5% had <100 ng/mL.

Discussion

Anaemia is highly prevalent in the adult Portuguese population. About a fifth of the population is afflicted by the condition, but 84% of those affected do not have a diagnosis of anaemia and therefore are left untreated. Iron deficiency anaemia accounts for a major proportion of anaemia cases, which, depending on the ferritin cut-off used, can range from 29.0% to 92.5% of all anaemia cases.

The estimates for the prevalence of anaemia from our study (19.9%) are above WHO estimates for Portugal (15.0%).¹ The WHO estimates were based on a regression model developed using prevalence data from other countries and the classification on the United Nations Human Development Index. According to these regression-based estimates, anaemia in Portugal was classified as a ‘mild public health problem’ for all population groups (prevalence from 5.0% to 19.9%).¹ However, according to the results of our study, a measured prevalence of anaemia of 19.9% and an ‘actual’ prevalence of 20.6% is, in fact, already classified as a ‘moderate public health problem’ (prevalence from 20.0% to 39.9%). For pregnant women (53.8%), it is even considered a ‘severe public health problem’ (prevalence ≥40.0%). The prevalence of anaemia estimated in this study is also higher than WHO estimates for southern European countries with similar socioeconomic development, such as Spain, Italy or Greece. Nevertheless, for these countries, there are no prevalence data; estimates are all regression-based, and therefore, a similar underestimating phenomenon might be present.

In this study, iron deficiency was also found to be highly prevalent. At a widely accepted ferritin cut-off of 15 ng/mL,³⁶ about a sixth of the population was affected by iron deficiency. Considering that ferritin <30 ng/mL

and even <50 ng/mL can already indicate some degree of iron depletion,^{37,38} about half the population might be currently affected by this ‘silent’ condition. These results are somewhat in line with studies from other European countries. However, remarkably, the patterns of prevalence measured in this study were similar to those usually observed in northern Europe.²⁰ In fact, iron deficiency was higher than what would generally be expected for a southern European country.

The differences observed between the regions of the country might be due to the socioeconomic characteristics of each region but are most probably associated with nutritional differences. In a population-based nutritional survey conducted in Portugal,⁴¹ more residents in the North and Center regions reported maintaining a healthy diet. Unpublished data from this study also show an increased consumption of meat, fish and dairy products in these regions. This may help explain the regional differences observed.

Some groups were more prone to have anaemia and iron deficiency, namely, lower weight participants and participants following restricted diets, probably due to poor dietary iron intake. Participants with no formal qualifications and 12 years of schooling also had a higher prevalence of anaemia and iron deficiency, but the results cannot be dissociated from age and gender distributions in these groups; most individuals with no formal qualifications are aged ≥65 years, whereas among participants with 12 years of schooling, there is a remarkably high proportion (approximately one third) of young women. Black participants showed higher prevalence of anaemia, as would be expected from epidemiological data. However, the difference to Caucasian participants is small compared to other studies due to the overall higher prevalence of anaemia in the Caucasian population identified in this study.⁴²

This study had some limitations. First, as with all population surveys, it depends on the individuals who are willing to participate. Still, the acceptance rate was fairly high (75%), and the demographic characteristics of the study population closely followed the estimates obtained in the 2011 Portuguese census, with an exception of a trend for

under-representation of individuals with less years of schooling in the study, which would be expected for an epidemiological study with this type of methodology.³³ Second, although the main study outcomes are related to objective measurements based on blood biomarkers, the study also included a questionnaire, which might be subject to recall bias. Third, the study was designed to be conducted in the adult population; children were not included (mainly) due to ethical issues, but given the known relevance of anaemia and iron deficiency in this population group, further clarification is warranted.

Nevertheless, this study demonstrates that there is a public health issue that needs to be addressed. Nationwide strategies for the prevention, diagnosis and treatment of these conditions need to be implemented, and proper resource allocation is warranted. These strategies should be targeted for at-risk population groups (women, particularly pregnant women; young adults and the elderly) and should also consider the regional asymmetries observed. Given the relevance of iron deficiency for the Portuguese population confirmed by this study, nutrition education should have a crucial role among the implemented strategies. Special consideration

should be given to pregnant women, who, according to these results, are at a high risk to develop these conditions. As iron supplementation is only started during the second trimester in Portugal, early intervention approaches must be considered. Given the benefits of iron supplementation in pregnancy,⁴³ other European countries, such as the United Kingdom, have already adopted iron supplementation throughout the entire pregnancy for women with ferritin <30 ng/mL or at a high risk of developing iron deficiency.⁴⁴ Such an early intervention approach might be warranted among pregnant Portuguese women.

Conclusion

Both anaemia and iron deficiency are relevant public health problems in Portugal. Women, young adults and older individuals are more prone to present these conditions, and there are some interesting regional asymmetries that call for targeted intervention. Nationwide strategies for the prevention, diagnosis and treatment of these conditions will have to be implemented to target this public health problem.

References

- World Health Organization. *Worldwide Prevalence of Anemia 1993–2005*. Geneva, Switzerland: WHO Global Database on Anaemia; 2008.
- Bailey RA, Reardon G, Wasserman MR, McKenzie RS, Hord RS. Association of anemia with worsened activities of daily living and health-related quality of life scores derived from the minimum data set in long-term care residents. *Health Qual Life Outcomes* 2012; **10**: 129.
- Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol* 1998; **25**: 43–6.
- Cella D. The effects of anemia and anemia treatment on the quality of life of people with cancer. *Oncology (Williston Park)* 2002; **16**: 125–32.
- Gregory N. Effect of higher hemoglobin levels on health-related quality of life parameters. *Nephrol Nurs J* 2003; **30**: 75–8.
- Kraai IH, Luttik ML, Johansson P, De Jong RM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL *et al*. Health-related quality of life and anemia in hospitalized patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2012; **161**: 151–5.
- Sabbatini P. The relationship between anemia and quality of life in cancer patients. *Oncologist* 2000; **5**: 19–23.
- Valderrabano F. Quality of life benefits of early anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15**(Suppl 3): 23–8.
- Villalpando S, Shamah-Levy T, Ramirez-Silva CI, Mejia-Rodriguez F, Rivera JA. Prevalence of anemia in children 1 to 12 years of age. Results from a nationwide probabilistic survey in Mexico. *Salud Publica Mex* 2003; **45** (Suppl 4): S490–8.
- Bentley ME, Griffiths PL. The burden of anemia among women in India. *Eur J Clin Nutr* 2003; **57**: 52–60.
- Kalaivani K. Prevalence & consequences of anaemia in pregnancy. *Indian J Med Res* 2009; **130**: 627–33.
- Cornet M, Le Hesran JY, Fievet N, Cot M, Personne P, Gounoue R *et al*. Prevalence of and risk factors for anemia in young children in southern Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1998; **58**: 606–11.
- Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2011; **378**: 2123–35.
- Milman N. Anemia--still a major health problem in many parts of the world. *Ann Hematol* 2011; **90**: 369–77.
- Carmel R. Nutritional anemias and the elderly. *Semin Hematol* 2008; **45**: 225–34.
- Steinberg MH. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. *Scientific World Journal* 2009; **9**: 46–67.
- Davis SL, Littlewood TJ. The investigation and treatment of secondary anaemia. *Blood Rev* 2012; **26**: 65–71.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1011–23.
- World Health Organization. *Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.
- Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001; **4**: 537–45.
- Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; **4**: 177–84.
- Hallberg L. Results of surveys to assess iron status in Europe. *Nutr Rev* 1995; **53**: 314–22.

Fonseca *et al.*

- 23 Lahti-Koski M, Valsta LM, Alftan G, Tapanainen H, Aro A. Iron status of adults in the capital area of Finland. *Eur J Nutr* 2003; **42**: 287–92.
- 24 Milman N, Clausen JO, Jordal R. Iron status in young Danish men and women: a population survey comprising 548 individuals. *Ann Hematol* 1995; **70**: 215–21.
- 25 Aspuru K, Villa C, Bermejo F, Herrero P, Lopez SG. Optimal management of iron deficiency anemia due to poor dietary intake. *Int J Gen Med* 2011; **4**: 741–50.
- 26 Tolentino K, Friedman JF. An update on anemia in less developed countries. *Am J Trop Med Hyg* 2007; **77**: 44–51.
- 27 Centers for Disease C, Prevention. Iron deficiency--United States, 1999–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; **51**: 897–9.
- 28 Armstrong PL. Iron deficiency in adolescents. *BMJ* 1989; **298**: 499.
- 29 Hallberg L, Hultén L, Lindstedt G, Lundberg PA, Mark A, Puren S *et al.* Prevalence of iron deficiency in Swedish adolescents. *Pediatr Res* 1993; **34**: 680–7.
- 30 Milman N, Ulrik CS, Graudal N, Jordal R. Iron status in young Danes. Evaluation by serum ferritin and haemoglobin in a population survey of 634 individuals aged 14–23 yr. *Eur J Haematol* 1997; **58**: 160–6.
- 31 Eskeland B, Hunskaar S. Anaemia and iron deficiency screening in adolescence: a pilot study of iron stores and haemoglobin response to iron treatment in a population of 14–15-year-olds in Norway. *Acta Paediatr* 1999; **88**: 815–21.
- 32 Hoffmeyer-Zlotnik JHP. New sampling designs and the quality of data. *Dev Appl Stat* 2003; **19**: 205–17.
- 33 Instituto Nacional de Estatística. *Censos 2011 Resultados Definitivos*. Lisbon, Portugal: Instituto Nacional de Estatística; 2012.
- 34 Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B *et al.* Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; **31**: 1872–80.
- 35 Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2436–48.
- 36 World Health Organization. *Serum Ferritin Concentrations for the Assessment of Iron Status and Iron Deficiency in Populations*. Geneva, Switzerland: Vitamin and Mineral Nutrition Information System; 2011.
- 37 Koulaouzidis A, Cottier R, Bhat S, Said E, Linaker BD, Saeed AA. A ferritin level >50 microg/L is frequently consistent with iron deficiency. *Eur J Intern Med* 2009; **20**: 168–70.
- 38 Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998; **92**: 2934–9.
- 39 Sullivan KM, Dean A, Soe MM. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health. *Public Health Rep* 2009; **124**: 471–4.
- 40 van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998; **103**: 817–24.
- 41 Póinhos R, Franchini B, Afonso C, Correia F, Teixeira V, Moreira P *et al.* Alimentação e estilos de vida da população portuguesa: metodologia e resultados preliminares. *Alimentação Humana* 2009; **15**: 43–60.
- 42 Zakai NA, McClure LA, Prineas R, Howard G, McClellan W, Holmes CE *et al.* Correlates of anemia in American blacks and whites: the REGARDS Renal Ancillary Study. *Am J Epidemiol* 2009; **169**: 355–64.
- 43 Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW *et al.* Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; **346**: f3443.
- 44 Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C *et al.* UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; **156**: 588–600.

II.2. Ferropénia em grupos de risco – O paradigma do idoso

Robalo Nunes A, Fonseca C, Marques F, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in older Portuguese adults: An EMPIRE substudy. *Geriatr Gerontol Int.* 2017 Nov; 17(11): 1814-1822. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/ggi.12966>.

ORIGINAL ARTICLE: EPIDEMIOLOGY,
CLINICAL PRACTICE AND HEALTH

Prevalence of anemia and iron deficiency in older Portuguese adults: An EMPIRE substudy

António Robalo Nunes,^{1,2,5†} Cândida Fonseca,^{1,3,4} Filipa Marques,^{1,3,4} Aurora Belo,¹ Dialina Brilhante^{1,6} and José Cortez^{1,4,6}

¹Anemia Working Group – Portugal, ²Geriatric University Unit, Lisbon University Medical School, ³West Lisbon Hospital Center, ⁴NOVA Medical School, Nova University of Lisbon, ⁵Northern Lisbon Hospital Center, and ⁶Francisco Gentil Portuguese Institute of Oncology, Lisbon Center, Lisbon, Portugal

Aim: The present study aimed to characterize the prevalence of anemia and iron deficiency in older Portuguese adults, and to compare it with the prevalence in younger individuals.

Methods: A population-based, cross-sectional study (EMPIRE study) enrolling a representative sample of 6267 adults aged <65 years and 1617 adults aged ≥65 years was carried out. Hemoglobin, ferritin, creatinine and C-reactive protein levels were measured by Point-of-Care tests.

Results: Anemia was more prevalent ($P < 0.001$) in participants aged ≥80 years (31.4%) compared with participants aged <65 years (19.6%) and 65–79 years (17.3%). At a 30-ng/mL ferritin cut-off, iron deficiency was more prevalent in participants aged ≥80 years (42.8%) compared with participants aged <65 years (31.5%) and 65–79 years (30.2%). Alternative ferritin cut-offs showed overall similar patterns. Anemia and iron deficiency were significantly more prevalent in older individuals who self-reported heart failure, coronary heart disease and gastritis. Anemia was more prevalent in participants aged <65 years in the north of Portugal and participants aged ≥65 years in central Portugal, following the prevalence of iron deficiency in the regions. In all regions, anemia was more prevalent in participants aged ≥80 years (reaching 39.0% in Lisbon and Tagus Valley, and 51.0% in the south).

Conclusions: Anemia and iron deficiency are highly prevalent in older Portuguese adults, particularly among those aged ≥80 years. Better diagnosis, prevention and treatment strategies should be implemented taking into account the outstanding role of iron deficiency in older Portuguese adults, the differences between regions and the intrinsic characteristics of this population. *Geriatr Gerontol Int* 2017; ●●: ●●–●●.

Keywords: anemia, epidemiology, iron deficiency, older adults, Portugal.

Introduction

Anemia is a major public health problem with special impact in older individuals all over the world.^{1–3} Although anemia is generally found to be more prevalent in older adults, the extent of the condition is widely variable, depending on the characteristics of the population studied, as well as the definition of anemia used.^{1–3}

In older adults, the etiology of anemia is frequently classified into three major categories: nutritional deficiency (e.g. iron, folate or vitamin B₁₂), chronic disease (e.g. chronic kidney disease or inflammation) and unexplained

anemia.⁴ The role of iron deficiency in the development of anemia in older adults is limited compared with younger adults^{5,6} and, in most cases, iron deficiency in older adults is caused by blood loss (mostly through the gastrointestinal tract) instead of insufficient dietary iron intake or iron absorption.^{2,5–7}

Anemia is associated with increased overall morbidity and mortality in older individuals.^{8–10} Anemia has been consistently identified as an independent predictor of mortality in older patients with cardiovascular disease.^{11,12}

In older individuals, anemia has also been associated with increased risk for falls¹³ (and fall-originated fractures¹⁴), increased risk for hospitalization,¹⁵ cognitive impairment,¹⁶ decreased quality of life¹⁷ and impaired overall physical performance.¹⁸ Given its relevance and potential consequences in later stages of life, anemia poses a significant public health problem in older populations. Therefore, the condition should be fully characterized to allow

Accepted for publication 12 October 2016.

Correspondence: Dr António Robalo Nunes MD, Rua Jose de Mello e Castro 3 5° Direito, 1750-132 Lisboa, Portugal. Email: robalonunes@gmail.com

the implementation of the most adequate management strategies.^{19,20}

In Portugal, the EMPIRE (Estudo epidemiológico para determinação da prevalência da Anemia e de Défice de Ferro na população Portuguesa, i.e. Epidemiological study to determine the prevalence of Anemia and Iron Deficiency in the Portuguese Population) study found anemia to be a moderate public health problem, with a prevalence of 20.6% in the general population and a trend for increased prevalence in older individuals.²¹ Other than that, there are still no detailed epidemiological data available for this subpopulation. Hence, the present study aimed to characterize the prevalence of anemia and iron deficiency in old (aged ≥ 65 years) and very old (aged ≥ 80 years) Portuguese residents, and compare it with the prevalence in younger (aged < 65 years) individuals, and further stratify according to the regions of the country and the most frequent comorbidities.

Methods

Study design

The EMPIRE study is an epidemiological, cross-sectional, population-based study that was carried out in mainland Portugal from March to July 2013. This was the first population-based study to characterize the prevalence of anemia and iron deficiency in the Portuguese population. The complete study methodology is described elsewhere.²¹ This study presents a substudy of the patterns of anemia and iron deficiency in older individuals.

Overall, the EMPIRE study enrolled adults (aged ≥ 18 years), representative of the Portuguese population selected using a random route sampling method. Participants provided oral informed consent before any procedure. The study received favorable feedback from the ethics committee of the NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisbon, Portugal. The Portuguese National Data Protection Committee (CNPd, Lisbon, Portugal) approved the study protocol and data collection forms.²¹

Measurements

Study participants completed a questionnaire about demographic characteristics (including on-site weight and height measurements) and medical history, including a detailed registry of comorbidities. Levels of hemoglobin, ferritin, C-reactive protein and creatinine were evaluated through capillary puncture using point-of-care testing devices (fully specified elsewhere²¹).

Definition of anemia and iron deficiency

Anemia was defined using the World Health Organization hemoglobin thresholds: hemoglobin levels < 13 g/dL for

men and < 12 g/dL for non-pregnant women. Iron deficiency was classified according to different cut-offs of ferritin: < 15 ng/mL, < 30 ng/mL, < 50 ng/mL and < 100 ng/mL.

Statistical analysis

In the present substudy, the population was stratified by age. The prevalence of anemia and iron deficiency were firstly compared between participants aged < 65 years versus participants aged ≥ 65 years. Then the population was further stratified into participants aged < 65 years old versus participants aged 65–79 years versus participants aged ≥ 80 years.

Categorical data were expressed as percentages, whereas continuous data were expressed as mean and standard deviation. Prevalence estimates were calculated as percentages, accompanied by the respective 95% confidence interval (CI). Independent sample *t*-test or χ^2 -tests were used for bivariate analysis as appropriate. All analyses were carried out at a 5% significance level.

Analyses were carried out using SPSS for Windows, version 16.0 (SPSS, Chicago, IL, USA), except for the 95% CI for prevalence estimates, calculated using OpenEpi, version 3.01 (Open source software developed by Andrew G. Dean, Kevin M. Sullivan, Minn Minn Soe, and Roger A. Mir).²²

Results

Study population

The study comprised 6267 (79.5%) participants aged < 65 years and 1617 (20.5%) participants aged ≥ 65 years; 1187 (15.1%) were aged 65–79 years and 430 (5.5%) were aged ≥ 80 years. A total of 46.9% of participants aged < 65 years were men, compared with 48.7% of participants aged ≥ 65 years. A total of 49.1% of participants aged 65–79 years and 47.7% of participants aged ≥ 80 years were men.

Participants were mostly Caucasian (94.7% to 97.3%), independently of age stratification. Representation of age groups varied between regions of the country. In the north, participants aged ≥ 65 years were underrepresented (28.4% *vs* 38.5%), whereas in Lisbon and Tagus Valley participants aged ≥ 65 years were overrepresented (36.0% *vs* 25.8%). The vast majority of participants followed an unrestricted diet, regardless of age stratification, but there was a trend for more participants aged < 65 years to follow restricted diets (2.9% *vs* 1.1%).

Heart failure (19.9%), diabetes mellitus (15.3%), hypertension (15.2%), coronary heart disease (14.7%), dyslipidemia (8.6%), gastritis (7.5), gastric or duodenal ulcer (6.5%), kidney failure (6.2%), respiratory disease (6.1%) and cancer (5.9%) were the medical conditions more frequently reported by participants aged ≥ 65 years, being largely more frequent in this age group compared

Anemia and iron deficiency in older adults

with younger participants and, with the exception of gastric or duodenal ulcer, more frequent among participants aged ≥ 80 years than participants aged 65–70 years.

Hemoglobin distribution

Figure 1 presents the levels of hemoglobin concentration according to age. Mean hemoglobin concentration levels peaked in participants aged 36–40 years, and then gradually decreased with age. Older adults (aged ≥ 65 years) had a mean (\pm SD) hemoglobin concentration of 13.5 g/dL (1.6 g/dL) in women and 14.0 g/dL (1.5 g/dL) in men. Women presented overall lower hemoglobin concentration, which is reflected in the frequency distribution presented in Figure 1b. The fifth percentile of the frequency distribution was 10.6 g/dL for women and 11.3 g/dL for men; the 2.5th percentile was 10.0 g/dL for women and 10.7 g/dL for men.

When applying a conservative stratification of the study population using criteria based on previously published studies ($n = 575$, 36.6% of older participants, 16.0% of

older men and 54.2% of older women) to select healthy older adults (healthy status defined as having body mass index ≥ 8 and ≤ 35 kg/m², glomerular filtration rate ≥ 30 mL/min/1.73 m², being non-smoker, being non-consumer of alcohol, having no history of anemia treatment, having no history of recent surgery, having not reported acute illness at the time of the study), men had a mean hemoglobin concentration of 13.6 g/dL (1.4 g/dL) and women of 13.0 g/dL (1.6 g/dL) (Fig. 1c).^{23,24} The fifth percentile was 10.5 g/dL for women and 11.2 g/dL for men; the 2.5th percentile was 9.6 g/dL for women and 10.7 g/dL for men.

Prevalence of anemia

The prevalence of anemia in participants aged < 65 years (19.6%, 95% CI 19.7–22.4) was lower than in participants aged ≥ 65 years (21.0%, 95% CI 19.1–23.1), though not reaching statistical significance ($P = 0.198$; Table 1). Anemia showed a trend for higher prevalence in women aged < 65 years (21.0%, 95% CI 19.7–22.4 vs 19.9%, 95% CI

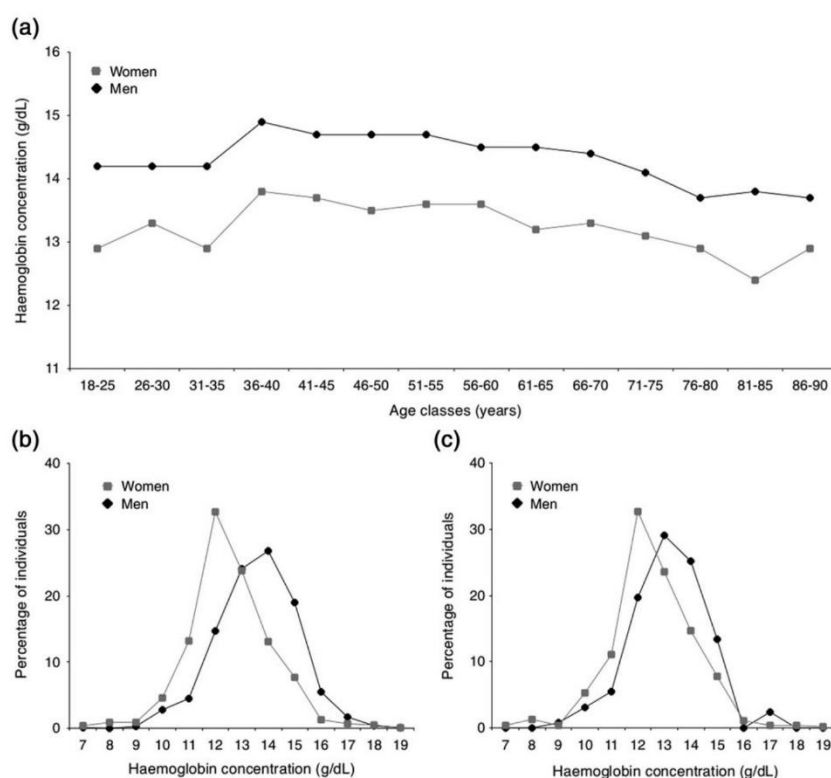


Figure 1 (a) Mean level of hemoglobin concentration in the study population by sex. (b) Frequency distribution of hemoglobin concentration in older (aged ≥ 65 years) participants by sex. (c) Frequency distribution of hemoglobin concentration in healthy older (aged ≥ 65 years) participants by sex. Healthy status defined as having body mass index ≥ 8 and ≤ 35 kg/m², glomerular filtration rate ≥ 30 mL/min/1.73 m², being a non-smoker, being a non-consumer of alcohol, having no history of previous anemia treatment, having no history of recent surgery and having not reported acute illness at the time of the study.

A Robalo Nunes *et al.*

Table 1 Measured prevalence of anemia by age group

Characteristic	Prevalence of anemia, % (95% CI)			P-value
	<65 years (n = 6267)	65–79 years (n = 1187)	≥80 years (n = 430)	
Total population	19.6 (18.6–20.6)	17.3 (15.2–19.5)	31.4 (27.1–35.9)	<0.001
Sex				
Male (n = 3730)	18.0 (16.6–19.4)	18.0 (15.1–21.3)	34.2 (27.9–40.8)	<0.001
Female (n = 4154)	21.0 (19.7–22.4)	16.6 (13.8–19.7)	28.9 (23.3–35.1)	<0.001
Race/ethnicity				
Caucasian (n = 7656)	19.6 (18.6–20.6)	17.1 (15.0–19.3)	30.7 (26.4–35.3)	<0.001
Black (n = 194)	20.3 (14.5–27.2)	27.3 (11.9–48.3)	36.8 (17.8–59.7)	0.257
Indian (n = 17)	25.0 (4.4–61.2)	22.2 (3.9–56.2)	NA	0.893
Asian (n = 17)	10.0 (0.5–40.4)	0.0 (0.0–63.2)	75.0 (24.2–98.8)	0.023
Region of the country				
North (n = 2872)	18.8 (17.3–20.4)	11.9 (9.0–15.5)	19.3 (11.9–28.8)	0.005
Central (n = 1854)	13.4 (11.8–15.3)	22.0 (17.1–27.5)	24.8 (18.6–32.1)	<0.001
Lisbon and Tagus Valley (n = 2200)	24.2 (22.1–26.3)	17.9 (14.5–21.7)	39.0 (31.2–47.2)	<0.001
South (n = 954)	23.8 (20.9–26.9)	22.0 (15.3–29.9)	51.0 (37.2–64.8)	<0.001
Diet				
Unrestricted (n = 7683)	19.3 (18.3–20.3)	17.5 (15.4–19.7)	31.4 (27.1–35.9)	<0.001
Ovolacto vegetarian (n = 10)	30.0 (8.3–62.0)	NA	NA	NA
Vegetarian (n = 189)	28.7 (22.3–35.8)	5.6 (0.3–24.5)	NA	0.016
Vegan (n = 2)	50.0 (2.5–97.5)	NA	NA	NA
Medical history				
Heart failure (n = 400)	28.2 (19.1–38.9)	16.9 (12.0–22.8)	31.9 (24.5–40.0)	0.005
Diabetes mellitus (n = 373)	16.7 (10.9–23.9)	18.0 (12.5–24.8)	23.7 (16.1–32.9)	0.379
Hypertension (n = 395)	17.3 (11.9–24.0)	21.8 (15.7–29.0)	27.6 (19.4–37.0)	0.159
Coronary heart disease (n = 303)	26.2 (16.6–37.8)	17.8 (12.5–24.2)	30.7 (21.0–41.8)	0.068
Dyslipidemia (n = 302)	13.5 (8.9–19.4)	18.4 (11.3–27.6)	11.5 (4.8–22.5)	0.460
Gastritis (n = 311)	13.7 (9.3–19.1)	18.7 (11.0–28.7)	32.6 (20.3–47.1)	0.010
Gastric or duodenal ulcer (n = 231)	15.1 (9.6–22.1)	18.0 (10.6–27.6)	11.1 (2.9–27.3)	0.682
Kidney failure (n = 148)	19.2 (9.8–32.2)	34.0 (21.9–47.9)	43.1 (30.1–56.9)	0.039
Respiratory disease (n = 276)	26.6 (20.4–33.4)	20.0 (11.6–31.0)	26.5 (13.8–43.1)	0.567
Cancer (n = 157)	32.3 (21.5–44.6)	25.8 (16.3–37.3)	34.5 (19.0–52.9)	0.608

NA, not applicable.

17.3–22.7; $P = 0.478$), whereas among men it was significantly more prevalent in those aged ≥65 years (22.2%, 95% CI 19.4–25.2 *vs* 18.0%, 95% CI 16.6–19.4; $P = 0.007$).

In the north, anemia was more prevalent in participants aged <65 years (18.8%, 95% CI 17.3–20.4 *vs* 13.3%, 95% CI 10.2–16.4; $P = 0.004$), whereas in central Portugal, anemia was more prevalent in participants aged ≥65 years (23.1%, 95% CI 19.2–27.4 *vs* 13.4%, 95% CI 11.8–15.3; $P < 0.001$). Anemia prevalence did not vary significantly according to race/ethnicity and diet in younger versus older participants, with the exception of lower prevalence in older

vegetarian participants (5.6%, 95% CI 0.3–24.5% *vs* 28.7%, 95% CI 22.3–35.7; $P = 0.016$).

When considering self-reported medical conditions, anemia was significantly more prevalent in older participants with a history of gastritis (24.0%, 95% CI 17.0–32.2 *vs* 13.7%, 95% CI 9.3–19.2; $P = 0.020$) and kidney failure (38.6%, 95% CI 29.5–48.4 *vs* 19.2%, 95% CI 9.8–32.2; $P = 0.019$). Anemia was also more prevalent in participants aged ≥65 years with a measured glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73m² (59.2%, 95% CI 45.1–73.3 *vs* 31.2%, 95% CI 24.6–38.4; $P < 0.001$).

Table 1 shows the measured prevalence of anemia according to the characteristics of participants, further

Anemia and iron deficiency in older adults

stratifying by age group. Anemia was more prevalent in participants aged ≥ 80 years (31.4%) and less prevalent in participants aged 65–79 years (17.3%). The increased prevalence of anemia in participants aged ≥ 80 years is as a result of the increased prevalence in men (34.2%) and women (28.9%), whereas the decreased prevalence of anemia in participants aged 65–79 years is mostly due to the decreased prevalence in women (16.6%). In all regions of the country, anemia was more prevalent in participants aged ≥ 80 years (reaching 39.0% in Lisbon and Tagus Valley, and 51.0% in the south). The prevalence of anemia gradually increased with age in participants with a history of gastritis and kidney failure. In participants aged ≥ 80 years with a history of heart failure, the

prevalence of anemia (31.9%) was significantly increased ($P = 0.005$).

Prevalence of iron deficiency

The prevalence of iron deficiency (defined as ferritin < 30 ng/mL) in participants aged < 65 years (31.5%, 95% CI 30.3–32.6) was lower than in participants aged ≥ 65 years (33.5%, 95% CI 31.3–35.9), though not reaching statistical significance ($P = 0.114$). Iron deficiency (ferritin < 30 ng/mL) was generally more prevalent in participants aged ≥ 65 years, except among northern, black and vegetarian participants (Table 2). Alternative ferritin cut-off levels showed an overall similar pattern, except at

Table 2 Measured prevalence of iron deficiency, defined as ferritin < 30 ng/mL, by age group

Characteristic	Prevalence of iron deficiency (< 30 ng/mL), % (95% CI)			
	< 65 years ($n = 6267$)	65–79 years ($n = 1187$)	≥ 80 years ($n = 430$)	P -value
Total population	31.5 (30.3–32.6)	30.2 (27.6–32.8)	42.8 (38.2–47.5)	< 0.001
Sex				
Male ($n = 3730$)	24.6 (23.0–26.2)	23.7 (20.4–27.3)	37.6 (31.1–44.3)	< 0.001
Female ($n = 4154$)	37.6 (35.9–39.2)	36.4 (32.7–40.3)	47.6 (41.1–54.1)	0.008
Race/ethnicity				
Caucasian ($n = 7656$)	31.3 (30.1–32.4)	30.0 (27.4–32.7)	43.7 (39.0–48.6)	< 0.001
Black ($n = 194$)	41.2 (33.6–49.1)	31.8 (15.1–53.1)	26.3 (10.3–49.1)	0.356
Indian ($n = 17$)	25.0 (4.4–61.2)	44.4 (16.1–76.0)	NA	0.399
Asian ($n = 17$)	20.0 (3.5–52.0)	33.3 (1.7–86.8)	25.0 (1.3–75.8)	0.894
Region of the country				
North ($n = 2872$)	31.5 (29.7–33.4)	23.9 (19.8–28.4)	38.6 (28.6–49.3)	0.003
Central ($n = 1854$)	24.2 (22.0–26.4)	26.8 (21.6–32.6)	29.9 (23.2–37.4)	0.225
Lisbon and Tagus Valley ($n = 2200$)	40.0 (37.6–42.4)	36.7 (32.3–41.3)	50.4 (42.1–58.6)	0.016
South ($n = 954$)	27.2 (24.2–30.4)	32.5 (24.7–41.2)	69.4 (55.5–81.0)	< 0.001
Diet				
Unrestricted ($n = 7683$)	30.8 (29.7–32.0)	30.0 (27.5–32.7)	42.8 (38.2–47.5)	< 0.001
Ovolacto vegetarian ($n = 10$)	60.0 (29.1–85.8)	NA	NA	NA
Vegetarian ($n = 189$)	52.6 (45.1–60.0)	38.9 (18.9–62.3)	NA	0.267
Vegan ($n = 2$)	50.0 (2.5–97.5)	NA	NA	NA
Medical history				
Heart failure ($n = 400$)	38.5 (28.2–49.6)	40.8 (33.8–48.0)	55.8 (47.4–63.9)	0.010
Diabetes mellitus ($n = 373$)	39.7 (31.4–48.4)	46.0 (38.1–54.0)	50.5 (40.6–60.4)	0.260
Hypertension ($n = 395$)	28.7 (21.9–36.3)	36.7 (29.2–44.8)	36.7 (27.6–46.6)	0.258
Coronary heart disease ($n = 303$)	33.9 (23.2–46.0)	37.4 (30.2–45.1)	62.7 (51.3–73.0)	< 0.001
Dyslipidemia ($n = 302$)	26.4 (20.1–33.6)	37.9 (28.2–48.5)	26.9 (16.2–40.1)	0.145
Gastritis ($n = 311$)	24.2 (18.5–30.7)	41.3 (30.6–52.7)	52.2 (37.8–66.3)	< 0.001
Gastric or duodenal ulcer ($n = 231$)	31.8 (24.1–40.3)	43.6 (32.9–54.7)	55.6 (36.7–73.3)	0.037
Kidney failure ($n = 148$)	38.3 (25.3–52.7)	58.0 (44.1–71.0)	66.7 (53.0–78.5)	0.016
Respiratory disease ($n = 276$)	39.6 (32.5–46.9)	55.4 (43.2–67.1)	61.8 (44.8–76.8)	< 0.001
Cancer ($n = 157$)	43.6 (31.6–56.1)	40.9 (29.6–53.0)	51.7 (33.8–69.3)	0.618

NA, not applicable.

ferritin <100 ng/mL with which the prevalence of iron deficiency was fairly similar between participants aged <65 years and ≥65 years (84.4% *vs* 84.4%; Supporting information, Appendix 1).

Table 2 shows the measured prevalence of iron deficiency (ferritin <30 ng/mL) according to the characteristics of participants, further stratifying by age group. Iron deficiency was more prevalent in participants aged ≥80 years (42.8% in the overall group), particularly among southern residents (69.4%), and those with a history of heart failure (55.8%), kidney failure (66.7%), coronary heart disease (62.7%), gastritis (52.2%) and respiratory disease (61.8%). Conversely, iron deficiency was less prevalent in black participants aged ≥80 years (26.3%) and northern residents aged 65–79 years (23.9%).

The measured prevalence of iron deficiency according to the characteristics of participants by age group for the ferritin cut-off levels of 15 ng/mL, 50 ng/mL and 100 ng/mL is presented as Supporting information, Appendix 1. Overall, the iron deficiency at the cut-off levels followed similar patterns to those mentioned for ferritin <30 ng/mL, although the differences observed between age groups for the 50 and 100 ng/mL cut-offs were of lesser magnitude.

Prevalence of iron deficiency anemia

The prevalence of anemia attributable to iron deficiency (i.e. participants with both anemia and iron deficiency defined as ferritin <30 ng/mL) in participants aged <65 years (11.0%, 95% CI 10.3–11.8) was higher than in participants aged ≥65 years (10.6%, 95% CI 9.2–12.2), but the difference was not statistically significant ($P = 0.668$). Iron deficiency anemia was generally more prevalent in participants aged <65 years when considering the ferritin cut-off levels of 15 ng/mL and 30 ng/mL, with the exception of men, black participants and those residing in the central and southern regions. In contrast, when considering the ferritin cut-off levels of 50 ng/mL and 100 ng/mL, iron deficiency anemia tended to be more prevalent in participants aged ≥65 years, except for women, Caucasians, participants residing in the north and Lisbon and Tagus Valley, and vegetarians. Iron deficiency explained an overall smaller percentage of cases of anemia in older participants (aged ≥65 years): 25.9% (*vs* 29.8% in younger participants) for ferritin <15 ng/mL, 56.2% (*vs* 50.6%) for ferritin <30 ng/mL, 70.9% (*vs* 76.6%) for ferritin <50 ng/mL and 90.3% (*vs* 93.4%) for ferritin <100 ng/mL.

Table 3 shows the measured prevalence of iron deficiency anemia (ferritin <30 ng/mL) according to the characteristics of participants, further stratified by age group. The measured prevalence of iron deficiency anemia according to the characteristics of participants by age group for the ferritin cut-off levels of 15 ng/mL, 50 ng/mL and 100 ng/mL is presented as Supporting information, Appendix 1. Iron deficiency anemia was more

prevalent in participants aged ≥80 years (18.1%), and less prevalent in participants aged 65–79 years (7.9%) for a ferritin cut-off level of <30 ng/mL. This trend was maintained for all ferritin cut-off levels applied and the vast majority of participants' characteristics assessed. Iron deficiency (ferritin <30 ng/mL) explained a greater proportion of cases of anemia in participants aged ≥80 years (57.8%) and a smaller proportion in participants aged 65–79 years (26.3%), compared with participants aged <65 years (56.2%). A similar trend was observed for the remaining cut-offs.

Discussion

The present study found anemia and iron deficiency to be highly prevalent in Portuguese older adults. These conditions were generally more prevalent in older individuals, being particularly frequent in those aged ≥80 years. Given the consequences of these conditions in older persons, these findings highlight a major public health problem in the country.

Anemia was found to be more prevalent in individuals aged ≥65 years compared with individuals aged <65 years, but the difference was not statistically significant, which might be due to the fact that it is also particularly prevalent in young adults (≤35 years), and specifically in young women.²¹ Anemia was also significantly more prevalent in very old individuals (aged ≥80 years), which would be expected based on epidemiological data from other regions.² In any case, the prevalence estimates obtained for the older Portuguese population were above what has been reported in other population-based studies carried out in developed regions. In a large population study carried out in Italy,²⁵ anemia had a prevalence of 14.2% in individuals aged ≥65 years, whereas a large prospective cohort study in the USA showed a prevalence of 10.6%.⁴ Actually, the results obtained from the present study are more in line with results from studies carried out in hospital settings that include both inpatients and outpatients. A recently published study from a large institutional cohort of older individuals in Austria showed an overall prevalence of anemia of 21.1%, which is consistent with the present findings.²⁶ However, given the population-based nature of our study, anemia appears to be more prevalent in Portuguese older adults.

Iron deficiency was highly prevalent in older Portuguese adults. However, the coexistence of iron deficiency and anemia was actually more frequent in young individuals, as would be expected from the patterns of prevalence of this condition in young Portuguese adults and the known etiology of anemia in older populations.² Still, in the present study, iron deficiency explained a substantially larger proportion of cases of anemia in older individuals compared with other studies. At a ferritin cut-off level of 15 ng/mL, iron deficiency explained approximately 25% of anemia cases in participants aged ≥65 years; whereas

Anemia and iron deficiency in older adults

Table 3 Measured prevalence of iron deficiency anemia, defined as the presence of anemia and ferritin <30 ng/mL, by age group

Characteristic	Prevalence of iron deficiency anemia (<30 ng/mL), % (95% CI)			P-value
	<65 years (n = 6267)	65–79 years (n = 1187)	≥80 years (n = 430)	
Total population	11.0 (10.3–11.8)	7.9 (6.5–9.6)	18.1 (14.7–22.0)	<0.001
Sex				
Male (n = 3730)	9.2 (8.2–10.3)	7.6 (5.6–9.9)	17.6 (12.8–23.2)	<0.001
Female (n = 4154)	12.6 (11.5–13.8)	8.3 (6.3–10.7)	18.7 (14.0–24.2)	<0.001
Race/ethnicity				
Caucasian (n = 7656)	10.9 (10.2–11.7)	7.7 (6.3–9.4)	17.9 (14.4–21.9)	<0.001
Black (n = 194)	15.0 (10.0–21.4)	13.6 (3.6–32.8)	21.1 (7.1–43.3)	0.780
Indian (n = 17)	12.5 (0.6–48.0)	22.2 (3.9–56.2)	NA	0.596
Asian (n = 17)	0.0 (0.0–25.9)	0.0 (0.0–63.2)	25.0 (1.3–75.8)	0.211
Region of the country				
North (n = 2872)	11.3 (10.1–12.6)	5.0 (3.2–7.6)	8.4 (3.8–16.0)	0.001
Central (n = 1854)	6.0 (4.9–7.3)	8.9 (5.8–13.0)	13.4 (8.7–19.4)	0.001
Lisbon and Tagus Valley (n = 2200)	14.7 (13.1–16.5)	8.8 (6.5–11.8)	24.8 (18.2–32.5)	<0.001
South (n = 954)	11.8 (9.7–14.2)	11.4 (6.6–17.9)	30.6 (19.0–44.5)	0.001
Diet				
Unrestricted (n = 7683)	10.9 (10.1–11.7)	8.0 (6.5–9.6)	18.1 (14.7–22.0)	<0.001
Ovolacto vegetarian (n = 10)	10.0 (0.5–40.4)	NA	NA	NA
Vegetarian (n = 189)	15.2 (10.4–21.2)	5.6 (0.3–24.5)	NA	0.217
Vegan (n = 2)	50.0 (2.5–97.5)	NA	NA	NA
Medical history				
Heart failure (n = 400)	19.2 (11.6–29.1)	10.3 (6.5–15.4)	21.7 (15.5–29.2)	0.015
Diabetes mellitus (n = 373)	10.3 (5.9–16.6)	12.0 (7.5–18.0)	19.6 (12.6–28.4)	0.106
Hypertension (n = 395)	8.7 (4.9–14.0)	10.9 (6.6–16.7)	19.4 (12.5–28.1)	0.034
Coronary heart disease (n = 303)	10.8 (4.8–20.1)	7.4 (4.1–12.2)	20.0 (12.1–30.2)	0.016
Dyslipidemia (n = 302)	7.4 (4.1–12.2)	14.9 (8.6–23.6)	7.7 (2.5–17.5)	0.134
Gastritis (n = 311)	5.3 (2.7–9.2)	14.7 (8.0–24.1)	19.6 (10.0–32.9)	0.003
Gastric or duodenal ulcer (n = 231)	6.3 (3.0–11.7)	10.3 (4.9–18.5)	3.7 (0.2–16.9)	0.432
Kidney failure (n = 148)	17.0 (8.2–29.8)	18.0 (9.2–30.5)	29.4 (18.2–42.9)	0.247
Respiratory disease (n = 276)	15.3 (10.5–21.1)	7.7 (2.9–16.2)	17.7 (7.5–33.1)	0.249
Cancer (n = 157)	24.2 (14.8–36.0)	7.6 (2.8–16.0)	31.0 (16.3–49.4)	0.008

NA, not applicable.

in studies carried out in other regions, it is typically associated with approximately 15% of cases.^{4,25}

In older populations, other causes beyond iron deficiency (either functional or absolute) are associated with the development of anemia, which explains the substantially different rates of anemia, iron deficiency and iron deficiency anemia found in the present study. In this population, anemia of chronic disease or anemia or inflammation are expected to represent a substantial portion of cases. Actually, anemia and iron deficiency were more prevalent in old (aged ≥65 years) and very old (aged ≥80 years) individuals self-reporting associated

comorbidities, such as heart failure, coronary heart disease, gastritis and gastric ulcer. These findings are in line with previously published data showing that, in older populations, anemia and iron deficiency tend to be associated with chronic disease.^{1,2,20}

In the present study, mean hemoglobin levels in older individuals were reduced compared with findings from previous studies, particularly among men.²³ When considering a stratification of healthy older adults with conservative criteria similar to those applied in previous studies, both the 2.5th and fifth percentiles of hemoglobin distribution were far below previous estimates.²³ However, it

should be pointed out that the present study was not primarily designed to establish hemoglobin thresholds, and the criteria used to define “health individuals” are widely debatable.

The EMPIRE study was designed to primarily evaluate the prevalence of anemia and iron deficiency in the overall Portuguese population and, therefore the World Health Organization hemoglobin thresholds were used to define anemia. These thresholds are currently under scrutiny regarding their application in older individuals, which could constitute a limitation of the study.²³ Nevertheless, as there is not yet substantial agreement on specific thresholds for older individuals, we maintained the definition of anemia used for the overall population. Given the population-based design of the present study, comorbidities and overall medical history were considered as reported by study participants. Nevertheless, the questionnaire completed by study participants contained specific questions for the more relevant comorbidities in the context of anemia and iron deficiency, aimed at limiting the effects of recall bias. Another possible limitation is associated with the use of ferritin as the main maker of iron status. Ferritin is less reliable in assessing iron status in older individuals, being routinely complemented by other assessments in clinical practice.^{2,5} Here, it was not possible to use complementary assessments and, therefore, we provide estimates for various cut-offs of ferritin to account for increased ferritin levels associated with chronic disease in older individuals.

The present study further extends the accumulating body of evidence on the significant and extended impact of anemia and iron deficiency among older adults. Further studies need to be carried out in this specific population to thoroughly establish the underlying pathogenic mechanisms, as well as the relationship between comorbidities and the development of anemia and iron deficiency.

In conclusion, anemia and iron deficiency are highly prevalent in older Portuguese adults, particularly among those aged 80 years or older, posing a major public health problem. Better diagnosis, prevention and treatment strategies need to be implemented. These should take into account the outstanding role of iron deficiency in the development of anemia among older Portuguese adults, the differences between regions and the intrinsic characteristics of this population.

Acknowledgements

The Anemia Working Group Portugal (AWGP) received an unrestricted grant from OM Pharma Portugal to carry out this study.

ARN contributed to the study design, data collection, statistical analysis and manuscript writing. CF, FM, AB, DB and JC contributed study design, data collection, statistical analysis and critical revision of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Disclosure statement

CF, FM and ARN received speaker honoraria from OM Pharma. The other authors declare no conflict of interest.

References

- 1 Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: A systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; **116**: 3–10. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.12.009.
- 2 Patel KV. Epidemiology of Anemia in Older Adults. *Semin Hematol* 2008; **45**: 210–217. DOI:10.1053/j.seminhematol.2008.06.006.
- 3 World Health Organization. Worldwide prevalence of anemia. WHO Global Database on Anemia. *Geneva* 1993–2005; **2008**.
- 4 Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: Evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; **104**: 2263–2268. DOI:10.1182/blood-2004-05-1812.
- 5 Mukhopadhyay D, Mohanaruban K. Iron deficiency anemia in older people: Investigation, management and treatment. *Age Ageing* 2002; **31**: 87–91. DOI:10.1093/ageing/31.2.87.
- 6 Guralnik JM, Ershler WB, Schrier SL, Picozzi VJ. Anemia in the elderly: a public health crisis in hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 528–532. DOI:10.1182/asheducation-2005.1.528.
- 7 Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues. *Blood Rev* 2001; **15**: 9–18. DOI:10.1054/blre.2001.0146.
- 8 Lipschitz D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2003; **51**: S10–S13. DOI:10.1046/j.1532-5415.51.3s.6.x.
- 9 Kikuchi M, Inagaki T, Shinagawa N. Five-year survival of older people with anemia: Variation with hemoglobin concentration. *J Am Geriatr Soc* 2001; **49**: 1226–1228. DOI:10.1046/j.1532-5415.2001.49241.x.
- 10 Zakai NA, Katz R, Hirsch C *et al.* A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 2214–2220. DOI:10.1001/archinte.165.19.2214.
- 11 Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: A substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004; **25**: 1021–1028. DOI:10.1016/j.ehj.2004.04.023.
- 12 Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1230–1236. DOI:10.1056/NEJMoa010615.
- 13 Guse CE, Porinsky R. Risk factors associated with hospitalization for unintentional falls: Wisconsin hospital discharge data for patients aged 65 and over. *WMJ* 2003; **102**: 37–42.
- 14 Dharmarajan TS, Norkus EP. Mild anemia and the risk of falls in older adults from nursing homes and the community. *J Am Med Dir Assoc* 2004; **5**: 395–400. DOI:10.1016/S1525-8610(04)70008-0.
- 15 Penninx BWJH, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; **61**: 474–479. DOI:10.1093/gerona/61.5.474.
- 16 Zamboni V, Cesari M, Zuccala G *et al.* Anemia and cognitive performance in hospitalized patients: Results from the GIFA

Anemia and iron deficiency in older adults

- study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; **21**: 529–534. DOI:10.1002/gps.1520.
- 17 Ross SD, Fahrback K, Frame D, Scheye R, Connelly JE, Glaspy J. The effect of anemia treatment on selected health-related quality-of-life domains: A systematic review. *Clin Ther* 2003; **25**: 1786–1805. DOI:10.1016/S0149-2918(03)80170-4.
- 18 Penninx BWJH, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med* 2003; **115**: 104–110. DOI:10.1016/S0002-9343(03)00263-8.
- 19 Cliquet MG. Anemia in the elderly: an important clinical problem. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013; **35**: 87–88. DOI:10.5581/1516-8484.20130026.
- 20 Vanasse GJ, Berliner N. Anemia in elderly patients: an emerging problem for the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; **2010**: 271–275. DOI:10.1182/asheducation-2010.1.271.
- 21 Fonseca C, Marques F, Nunes AR, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE Study. *Intern Med J* 2016. DOI:10.1111/imj.13020.
- 22 Sullivan KM, Dean A, Soe MM. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health. *Public Health Rep* 2009; **124**: 471–474.
- 23 Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: What is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; **107**: 1747–1750. DOI:10.1182/blood-2005-07-3046.
- 24 Cheng CK-W, Chan J, Cembrowski GS, van Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. *Lab Hematol* 2004; **10**: 42–53.
- 25 Tettamanti M, Lucca U, Gandini F et al. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: The ‘Health and Anemia’ population-based study. *Haematologica* 2010; **95**: 1849–1856. DOI:10.3324/haematol.2010.023101.
- 26 Bach V, Schruckmayer G, Sam I, Kemmler G, Stauder R. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: A cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clin Interv Aging* 2014; **9**: 1187–1196. DOI:10.2147/CIA.S61125.

Supporting Information

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher’s web site.

II.3. A percepção do problema

Marques F, Fonseca C, **Robalo Nunes A**, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Contextualizando a Elevada Prevalência de Anemia na População Portuguesa: Percepção, Caracterização e Preditores: Um Sub-Estudo do EMPIRE. Medicina Interna. 2016; 23(4): 26-38. Disponível em: <https://www.spmi.pt/revista/vol23/v23n4a07.pdf>.

ARTIGOS ORIGINAIS
ORIGINAL ARTICLES

Contextualizando a Elevada Prevalência de Anemia na População Portuguesa: Perceção, Caracterização e Preditores: Um Sub-Estudo do EMPIRE

Contextualising the High Prevalence of Anaemia in the Portuguese Population: Perception, Characterisation and Predictors: an EMPIRE Sub-Study

Filipa Marques^{1,3}; Cândida Fonseca^{1,3}; António Robalo Nunes^{1,4}; Aurora Belo^{1,5}; Dialina Brilhante^{1,6}; José Cortez^{1,3,6}

Resumo

Introdução: A anemia é um problema de saúde pública, com impacto negativo na qualidade de vida. Pretendemos avaliar a perceção do diagnóstico de anemia na população portuguesa bem como as suas características e identificar preditores de risco.

Material e Métodos: Estudo epidemiológico transversal envolvendo amostra de 7890 adultos representativos da população portuguesa. Foram inquiridos sobre características demográficas, antropométricas, clínicas e sua perceção relativamente ao diagnóstico de anemia. Determinámos níveis séricos de hemoglobina, ferritina, creatinina por *point-of-care*. A anemia foi classificada segundo critérios da Organização Mundial de Saúde.

Resultados: Apesar duma prevalência de anemia estimada em 20,6% em Portugal (estudo EMPIRE), apenas 10,2% dos participantes referiram já lhes ter sido diagnosticada anemia. A perceção de anemia foi mais elevada na região de Lisboa e Vale do Tejo (20,6%). Foi referida como sendo sobretudo carencial (57,7%) e ferropénica (52,7%). Apenas 52,6% dos participantes a quem já fora diagnosticada anemia reportou ter realizado tratamento, sendo a suplementação de ferro o tratamento mais comum. Aquando do estudo, apenas 0,8% dos participantes com anemia “medida” realizava tratamento dirigido. Identificaram-se como preditores de risco: género feminino, idade ≥ 80 anos, dieta vegetariana, situação profis-

Abstract

Introduction: Anaemia is a public health issue with negative impact on quality of life. We aim to evaluate the perception of anaemia diagnosis in the Portuguese population, as well as evaluate the characteristics and predictors of anaemia.

Materials and Methods: Cross-sectional, epidemiological study comprising a sample of 7890 adults representative of the Portuguese population. Participants were inquired about their demographic, anthropometric and clinical characteristics, and their perception about the diagnosis of anaemia; serum levels of haemoglobin, ferritin, creatinine and C-reactive protein were measured using point-of-care devices. Anaemia was classified according to the criteria of the World Health Organization.

Results: Although the prevalence on anaemia in Portugal is estimated at 20.6%, only 10.2% of participants referred having had a diagnosis of anaemia. The perception of anaemia was higher within the region of Lisbon and Tagus Valley (20.6%). Nutritional deficiency anaemia (57.7%), especially iron deficiency anaemia (52.7%), represented most known diagnosed cases. Only 52.6% of participants that have had the diagnosis of anaemia reported being treated; among those, iron supplementation was the most common treatment. At the time of the study only 0.8% of participants with “measured” anaemia was on specific treatment. The following predictors of anaemia were identified: female gender, age ≥ 80 years, vegetarian diet, student as professional situation, treatment with anticoagulants and gastric protectors, renal failure, and iron deficiency.

Discussion and Conclusions: Although anaemia affects approximately one in five Portuguese residents, the perception of the disease is alarmingly low, suggesting a high rate of undiagnosed/untreated cases. Strategies to improve awareness of this condition should be urgently

¹Anemia Working Group Portugal

²Serviço de Medicina III; Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

³NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

⁴Serviço de Imunohemoterapia; Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

⁵OM Pharma, Lisboa, Portugal;

⁶Serviço de Patologia Clínica; Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

sional “estudante”, medicação com anticoagulantes ou protetores gástricos, insuficiência renal e presença de ferropénia. **Discussão e Conclusões:** Apesar da anemia afetar aproximadamente um em cada cinco portugueses, a perceção de doença é preocupantemente baixa, sugerindo uma elevada taxa de casos não diagnosticados/não tratados, sendo por isso urgente desenvolver estratégias para melhorar o conhecimento desta situação, especialmente nos grupos identificados como sendo de maior risco.

Palavras-chave: Ácido Fólico; Anemia/tratamento; Anemia Ferropénica; Ferro/deficiência; Portugal; Prevalência; Factores de Risco; Vitamina B12.

developed, especially in high-risk groups.

Keywords: Anemia/therapy; Anemia, Iron-Deficiency; Folic Acid; Iron/deficiency; Portugal; Prevalence; Risk Factors; Vitamin B12.

Introdução

A anemia é um problema de saúde pública que afeta cerca de 25% da população mundial,¹ tendo implicações negativas consideráveis na qualidade de vida dos indivíduos. Apesar da anemia ter um impacto global, a sua prevalência é bastante variável entre comunidades, sendo que, numa parte significativa das regiões do globo, a sua extensão não está devidamente caracterizada.¹ De um modo geral, admite-se que a anemia seja mais prevalente nos países em desenvolvimento. De acordo com estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), na maioria dos países africanos, asiáticos e sul-americanos, a anemia representa um problema de saúde pública moderado, isto é, apresenta uma prevalência superior a 20%.¹ Já nos países ditos desenvolvidos, a OMS estima que esta condição não represente um problema de saúde pública ou represente um problema ligeiro (prevalência < 20%).¹

A anemia caracteriza-se por uma redução da concentração de hemoglobina e/ou da contagem/volume de eritrócitos, com consequente diminuição do aporte de oxigénio aos tecidos orgânicos.² Pode resultar de défices nutricionais (ferro, vitamina B12, ácido fólico),^{3,4} alterações genéticas (talassemia),^{3,5} perdas hemáticas ou de diversas outras condições como doenças infecciosas/inflamatórias, neoplasias, doenças crónicas e/ou autoimunes,^{3,6,7} sendo por isso não um sintoma, mas uma manifestação de doença ou uma comorbilidade associada à mesma.

A anemia pode ocorrer em qualquer fase da vida, embora seja mais comum em períodos de metabolismo elevado ou em caso de perdas hemáticas (menstruação, por exemplo).¹ É, deste modo, mais prevalente na mulher, especialmente durante a gravidez,^{1,8–13} sendo também frequente nas crianças.^{3–17} Assim, o défice de ferro é a causa mais comum de anemia, estando presente em cerca de metade dos casos.^{1,14} No entanto, a proporção de casos de anemia ferropénica é bastante variável entre regiões, sendo o défice de ferro a principal causa de anemia nos países em desenvol-

vimento,^{3,15,16} não só devido à dieta deficitária em ferro e/ou à subnutrição,^{16,17} mas também pelas perdas hemáticas gastrointestinais decorrentes das infestações parasitárias.¹⁸ Nos países desenvolvidos, a ferropénia é menos frequente e está relacionada predominantemente com perdas hemáticas crónicas, sendo as alterações da eritropoiese no contexto da doença inflamatória crónica, a outra causa muito comum de anemia no mundo ocidental.^{7,15,19,20}

Para Portugal, a OMS estima uma prevalência de anemia de aproximadamente 15%,¹ com base num modelo matemático que recorre à prevalência noutras regiões. O estudo EMPIRE — Estudo epidemiológico para determinação da prevalência da anemia e do défice de ferro na população Portuguesa adulta —, o primeiro estudo epidemiológico de grande dimensão nesta área, foi conduzido pelo Anemia Working Group Portugal (AWGP) — Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia, com o objetivo de validar estas estimativas. O estudo permitiu identificar uma prevalência de anemia medida de 19,9%, que sobe para 20,6% quando se lhe acrescem os participantes então sob fatores hematínicos, independentemente do seu nível de hemoglobina).²¹

Esta sub-análise do estudo EMPIRE pretende avaliar a perceção da população portuguesa adulta em relação ao diagnóstico de anemia, neste contexto de elevada prevalência da mesma. Pretende-se ainda caracterizar de forma detalhada os casos de anemia e identificar os fatores preditores de anemia na nossa população.

Material e Métodos

O estudo EMPIRE é um estudo epidemiológico, transversal, baseado numa amostra representativa da população adulta portuguesa (≥ 18 anos), conduzido em Portugal Continental entre março e julho de 2013. Os participantes foram entrevistados na sua residência durante todos os dias da semana, entre as 10:00 horas e as 21:30 horas. Foram inquiridos através de questionário estruturado, dados demográficos e da história pregressa, sintomas compatíveis, diagnóstico pré-existente

CONTEXTUALIZANDO A ELEVADA PREVALÊNCIA DE ANEMIA NA POPULAÇÃO PORTUGUESA

de anemia, e registadas eventuais terapêuticas dirigidas prévias e atuais. Foram também medidos os níveis séricos de biomarcadores relevantes: hemoglobina, ferritina e creatinina e proteína C reativa (PCR). Todos os membros da equipa que conduziu as entrevistas receberam formação em técnicas de inquérito e nos materiais específicos do estudo.

O estudo recebeu opinião favorável por parte da Comissão de Ética da Nova Medical School/Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. O protocolo do estudo e os formulários de colheita de dados foram submetidos e receberam aprovação pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd). Todos os participantes forneceram o seu consentimento informado oral antes da realização de qualquer procedimento.

POPULAÇÃO

Neste estudo, foram incluídos portugueses adultos (≥ 18 anos), residentes em Portugal continental, dispostos a participar e capazes de fornecer o seu consentimento informado oral.

Os participantes foram selecionados aleatoriamente pelo método de *random route*,²² de modo a obter uma amostra representativa da população portuguesa adulta. Esta metodologia envolveu dois passos. Inicialmente, dividiu-se a população portuguesa em quatro regiões: Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo e Sul. Em cada uma das regiões, foi selecionado um conjunto de municípios representativos das características demográficas e geográficas. O número de entrevistas a conduzir em cada município foi calculado de acordo com dados do Censimento 2011, disponibilizados pelo Instituto Nacional de Estatística. Seguidamente, em cada localidade definiu-se um percurso aleatório com viragens à direita e à esquerda, a partir de um ponto inicial previamente estabelecido (Câmara Municipal, Igreja ou outro). Na primeira rua, o inquiridor dirigiu-se à primeira habitação do lado direito. No caso de se tratar de um prédio, escolhia o R/C direito, o 1º andar esquerdo, o segundo andar direito e assim sucessivamente, até ao último andar. De seguida dirigia-se à segunda habitação do lado esquerdo. No caso de se tratar de um prédio, escolhia o R/C esquerdo, o 1º andar direito, o segundo andar esquerdo e assim sucessivamente, até ao último andar. Este procedimento foi repetido até aos pontos de viragem definidos no percurso.

Uma vez selecionadas as habitações, todos os residentes com idade ≥ 18 anos foram convidados a participar no estudo. Após fornecerem o seu consentimento informado oral, solicitou-se aos participantes que preenchessem o questionário estruturado do estudo, e os membros da equipa de investigação levaram a cabo as medições dos biomarcadores relevantes.

AVALIAÇÕES

Questionário: Os participantes completaram um questionário acerca das suas características demográficas e antropométricas, dieta, história médica pregressa, fatores de risco para desenvolvimento de anemia, diagnóstico prévio de anemia,

terapêuticas prévias e terapêuticas atuais eventualmente efetuadas. Os participantes com baixa literacia foram assistidos por um membro da equipa de investigação no preenchimento do questionário.

Biomarcadores: Durante as entrevistas, os níveis de biomarcadores relevantes para os objetivos do estudo foram medidos através de punção capilar, utilizando dispositivos *point-of-care*. Os níveis de hemoglobina foram determinados usando o equipamento Cera Chek HbPlus (CeraMed Medisys, Chungnam, Coreia do Sul), os níveis de ferritina usando o equipamento Vedalab Easy Reader (Veda Lab, Alençon, França), e os níveis de creatinina usando o equipamento CardioCheck PA (Polymer Technology Systems, Inc., Indianapolis, Indiana, Estados Unidos da América). Todos os testes foram previamente validados pelo fabricante.

Definição de anemia: Os critérios da OMS foram utilizados para identificar os participantes anémicos. A anemia foi definida como níveis de hemoglobina < 13 g/dL nos homens, < 12 g/dL nas mulheres, < 11 g/dL nas mulheres grávidas no 1º e 3º trimestres e 10,5 g/dL nas mulheres grávidas no 2º trimestre.

Não foram aplicadas correções relativas ao efeito da altitude, pois todos os questionários foram conduzidos a altitudes menores que 1000 metros, o que reflete a distribuição da população em Portugal Continental.

Foi fornecido a todos os indivíduos com anemia medida, um cartão com os valores dos parâmetros anómalos para ser entregue ao médico assistente.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Cálculo da amostra: Este estudo foi desenhado de forma a obter uma amostra representativa da população adulta portuguesa. O tamanho da amostra foi calculado considerando-se uma prevalência esperada de anemia de 15% (estimativa da OMS¹), os valores da população portuguesa em 2011 por região, e uma margem de erro que não ultrapassasse os 2,5% em qualquer região e fosse inferior a 1% no país. Assim, foi estimada uma amostra de 7890 indivíduos.

Análise estatística: Todas as variáveis foram analisadas utilizando estatística descritiva. As variáveis categóricas foram expressas na forma de percentagem, ao passo que as variáveis contínuas foram expressas na forma de média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo. As variáveis demográficas, antropométricas e clínicas foram sujeitas a análise bivariada. Testes *t-student*, qui-quadrado, e de análise de variância (ANOVA) foram aplicados conforme adequado. As estimativas da percepção e prevalência foram calculadas na forma de percentagem e acompanhadas do respetivo intervalo de confiança de 95%. A percepção de anemia foi estabelecida com base na resposta à pergunta "Já alguma vez lhe foi diagnosticada anemia?". Os participantes que responderam afirmativamente foram considerados como tendo percepção de anemia (i.e., conhecimento de pelo menos um diagnóstico ao longo da vida). Adicionalmente, os participantes que

reportaram idade aquando do diagnóstico de anemia igual ou inferior até 1 ano à idade de participação no estudo EMPIRE, foram considerados como tendo diagnóstico de anemia aquando da participação no estudo.

Os fatores preditores de anemia foram identificados com recurso a uma análise de regressão logística. As seguintes variáveis foram sujeitas a análise bivariada: idade, género, dieta, rendimento mensal bruto, estado civil, situação profissional, uso de anticoagulantes, uso de anti-inflamatórios não esteroides, uso de corticoides, uso de antiplaquetários, uso de protetores gástricos, uso de metformina, história de insuficiência cardíaca, história de gastrite, história de doença coronária, história de doença respiratória, história de dislipidemia, história de diabetes *mellitus*, índice de massa corporal (IMC), procedimento cirúrgico recente (< 3 meses), presença de doença aguda, nível sérico de proteína C-reativa, creatinemia, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) através do método *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) e nível sérico de ferritina. As variáveis que evidenciaram relação com a presença de anemia na análise bivariada foram consideradas no modelo de análise multivariada. As estimativas foram calculadas na forma de *odds ratio*, acompanhadas do respetivo intervalo de confiança de 95%. Todas as análises foram conduzidas com um nível de significância de 5%.

A análise estatística, foi conduzida usando SPSS para Windows, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). Os intervalos de confiança de 95% para as prevalências estimadas foram calculados usando OpenEpi, versão 3.01.²³

Resultados

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Um total de 10 572 adultos residentes em Portugal foram convidados a participar no estudo, sendo que destes 7890 aceitaram participar, representando uma taxa de aceitação de 74,6%. A distribuição da amostra por região foi estratificada *a priori*, refletindo a distribuição regional da população portuguesa. Assim, 36,5% residiam no Norte do país, 23,5% no Centro, 27,9% em Lisboa e Vale do Tejo e 12,2% no Sul.

A população em estudo era composta por 3731 indivíduos do género masculino (47,3%). Os participantes apresentaram uma idade mediana de 46 anos, variando entre uma idade mínima de 18 anos e uma idade máxima de 96 anos. A grande maioria da população (79,5%) apresentava idade entre 18–64 anos, 15,1% entre 65–79 anos e 5,5% apresentava idade igual ou superior a 80 anos.

Uma grande parte dos participantes (34,4%) reportou ter concluído o ensino secundário, 19,0% ter concluído o ensino superior e 21,8% uma escolaridade igual ou inferior ao 4º ano. Aproximadamente metade da população era profissionalmente ativa (53,7%), 15,3% dos participantes estavam desempregados, 9,1% eram estudantes e 21,9% eram reformados. As características demográficas dos participantes estão

de acordo com os dados dos Censos 2011, com exceção de uma sub-representação dos indivíduos com baixa escolaridade no estudo.

As principais comorbilidades referidas foram a insuficiência cardíaca (presente em 5,1% dos participantes), hipertensão arterial (5,0%), diabetes *mellitus* (4,7%), gastrite (3,9%), doença coronária (3,8%). Dos participantes, 1% referiu ter sido submetido a um procedimento cirúrgico recente (< 3 meses). Dos indivíduos 4% referiu encontrar-se com quadro clínico agudo de infeção ou inflamação.

PERCEÇÃO DE ANEMIA (CONHECIMENTO DO DIAGNÓSTICO)

Neste estudo, 10,2% (n = 802) dos participantes referiu já lhe ter sido diagnosticada anemia em qualquer altura da sua vida, sendo que 0,8% (n = 59) dos participantes referiu ter diagnóstico de anemia aquando da realização do estudo; 57,6% (n = 34) destes participantes apresentavam, de facto, anemia medida ou reportaram estar a realizar tratamento.

A Tabela 1 quantifica a percepção referida de anemia, durante qualquer altura da vida, na população adulta portuguesa participante no estudo de acordo com género, idade, região do país, escolaridade, dieta, hábitos e história médico-cirúrgica.

As mulheres referiram mais frequentemente já lhes ter sido diagnosticada anemia (15,1% [n = 630] vs 4,6% [n = 172] dos homens). Aproximadamente um terço das mulheres grávidas referiu já lhe ter sido diagnosticada anemia (n = 20). Esta tendência de uma maior proporção de casos de anemia relatados verificou-se também nas mulheres pós-menopáusicas (19,3% [n = 319]).

Observou-se ainda um aumento do relato de anemia proporcional à idade, com especial incidência a partir dos 65 anos de idade.

Residentes em Lisboa e Vale do Tejo reportaram mais frequentemente já lhes ter sido diagnosticada anemia (20,6% [n = 454]), sendo este valor mais de duas vezes superior à das restantes regiões.

A estratificação de acordo com os níveis de escolaridade apresentou resultados semelhantes, existindo maior conhecimento de diagnóstico de anemia nas categorias extremas (i.e. participantes com baixo e elevado nível de escolaridade).

Os participantes viúvos referiram mais frequentemente já lhes ter sido diagnosticada anemia (17,4% [n = 108]) em comparação com a restante população, ao contrário dos participantes solteiros entre os quais apenas 6,1% (n = 118) refere o diagnóstico.

Quando analisada a situação profissional dos participantes, o conhecimento de diagnóstico de anemia foi mais frequente entre reformados (15,1% [n = 254]), representando estes 32,6% de todos os participantes que referem já lhes ter sido diagnosticada anemia.

A percepção de anemia variou consideravelmente de acordo com o estilo de vida dos participantes. O conhecimen-

CONTEXUALIZANDO A ELEVADA PREVALÊNCIA DE ANEMIA NA POPULAÇÃO PORTUGUESA

Tabela 1: Perceção de anemia, avaliada através do conhecimento de um diagnóstico de anemia na população adulta Portuguesa

Características	Conhecimento de diagnóstico de anemia	
	Percentagem	IC 95%
Grupos da população		
Homens (n = 3731)	4,6	4,0-5,3
Mulheres (n = 4159)	15,1	14,1-16,3
Mulheres grávidas (n = 64)	32,7	22,2-45,0
Mulheres pós-menopáusicas (n = 1640)	19,3	17,4-21,2
Idade (anos)		
18-64 (n = 6267)	9,1	8,4-9,8
65-79 (n = 1187)	13,0	11,2-15,0
≥80 (n = 430)	18,4	14,9-22,2
Região de residência		
Norte (n = 2876)	4,9	4,1-5,7
Centro (n = 1854)	5,3	4,4-6,4
Lisboa e Vale do Tejo (n = 2200)	20,6	19,0-22,4
Sul (n = 960)	11,4	9,5-13,5
Escolaridade		
Sem escolaridade (n = 349)	12,3	9,2-16,1
1º ciclo (n = 1339)	13,3	11,6-15,2
2º ciclo (n = 648)	7,9	6,0-10,1
3º ciclo (n = 1264)	9,4	7,9-11,1
Ensino secundário (n = 2654)	8,4	7,4-9,5
Ensino superior (n = 1466)	11,5	10,0-13,2
Estado civil		
Solteiro (n = 1940)	6,1	5,1-7,2
Casado/ União de facto (n = 4651)	10,8	9,9-11,7
Divorciado/separado (n = 530)	10,6	8,2-13,4
Viúvo (n = 621)	17,4	14,6-20,5
Situação profissional		
Ativo (n = 4144)	9,4	8,6-10,4
Estudante (n = 706)	7,2	5,5-9,3
Desempregado (n = 1182)	7,0	5,7-8,6
Reformado (n = 1688)	15,1	13,4-16,8
Rendimento mensal bruto		
<€500 (n = 808)	12,6	10,5-15,1
€500-999 (n = 2665)	7,7	6,8-8,8
€1000-2499 (n = 2429)	9,4	8,3-10,6
≥€2500 (n = 156)	19,2	13,6-26,0
Hábitos tabágicos		
Não-fumador (n = 4964)	10,9	10,1-11,8
Ex-fumador ≥1 ano (n = 758)	12,9	8,6-18,3
Ex-fumador <1 ano (n = 186)	12,3	10,1-14,8
Fumador (n = 1946)	7,1	6,1-8,4
Consumo de álcool		
Não consome (n = 2869)	12,1	10,9-13,3
Ocasionalmente (n = 825)	9,6	7,7-11,7
De vez em quando (n = 2246)	11,4	10,1-12,7
Diariamente (n = 1973)	6,2	5,2-7,3
Dieta		
Sem restrições (n = 7689)	10,2	9,5-10,9
Ovolactovegetariano (n = 10)	0,0 ^a	0,0-25,9
Vegetariano (n = 189)	11,1	7,2-16,2
Vegan (n = 2)	0,0 ^a	0,0-77,6

Tabela 1: Perceção de anemia, avaliada através do conhecimento de um diagnóstico de anemia na população adulta Portuguesa (Continuação)

Características	Conhecimento de diagnóstico de anemia	
	Percentagem	IC 95%
História médica^b		
Doença hematológica (n = 35)	65,7	49,0-79,9
Doença de Crohn (n = 21)	38,1	19,5-59,8
Arritmia (n = 51)	33,3	21,5-47,1
Insuficiência renal (n = 148)	33,1	25,9-41,0
Neoplasia (n = 157)	30,6	23,7-38,1
História cirúrgica		
Cirurgia recente (< 3 meses) (n = 76)	26,3	17,4-37,1
Cirurgia gástrica (n = 44)	54,6	39,8-68,7
Cirurgia ginecológica (n = 307)	46,9	41,4-52,5
Cirurgia intestinal (n = 296)	26,0	21,3-31,2
Tratamento oncológico		
Quimioterapia (n = 117)	33,3	25,2-42,2
Atualmente (n = 5)	40,0	7,4-81,8
Passado (n = 112)	33,0	24,8-42,1
Radioterapia (n = 107)	39,3	30,3-48,7
Atualmente (n = 7)	71,4	33,0-94,9
Passado (n = 100)	37,0	28,0-46,8

^aApenas 10 ovolactovegetarianos e 2 vegans participaram no estudo, entre estes nenhum relatava conhecimento de diagnóstico de anemia.

^bSão apresentadas as doenças crónicas/cirurgias nas quais se verificou maior conhecimento de diagnóstico de anemia.

to de diagnóstico de anemia é mais raro entre fumadores e entre participantes que consomem álcool diariamente. Considerando o regime alimentar dos participantes, verificou-se uma tendência para perceção superior entre vegetarianos.

Os participantes que reportaram a presença de doença crónica referiram mais frequentemente já lhes ter sido diagnosticada anemia, em comparação com a população geral. O conhecimento de diagnóstico de anemia foi particularmente frequente entre participantes com história de doença hematológica (65,7% [n = 23]), doença de Crohn (38,1% [n = 8]), arritmia (33,3% [n = 17]), insuficiência renal (33,1% [n = 49]) e neoplasia (30,6% [n = 48]). Foi também referido entre participantes com história de insuficiência cardíaca (22,5% [n = 90]), úlcera gástrica ou duodenal (26,0% [n = 60]), doença respiratória crónica (20,3% [n = 56]), doença coronária (18,5% [n = 56]) e gastrite (17,7% [n = 55]). O conhecimento do diagnóstico de anemia revelou-se mais comum entre participantes com história de tratamento oncológico (33,3% [n = 39] submetidos a quimioterapia e 39,3% [n = 42] a radioterapia). Foi observada uma tendência semelhante em relação à história cirúrgica, sendo que 26,3% (n = 20) dos indivíduos sujeitos recentemente a uma cirurgia (< 3 meses) reportaram já lhes ter sido diagnosticada anemia. O conhecimento de diagnóstico de anemia foi particularmente frequente nos submetidos a cirurgia gástrica (54,6% [n = 24]) e ginecológica (46,9% [n = 144]).

A estratificação dos participantes de acordo com o rendimento mensal bruto do agregado familiar permite verificar que tanto nas categorias mais baixas (12,6% [n = 102] em

participantes com rendimento < €500) como nas categorias mais elevadas (19,2% [n = 30] em participantes com rendimento ≥ €2500) existe um maior conhecimento do diagnóstico de anemia.

CIRCUNSTÂNCIAS ASSOCIADAS AO DIAGNÓSTICO

A idade média aquando do diagnóstico de anemia referido pelos participantes foi de 37,7 anos (DP = 18,2 anos). Os casos de anemia referidos foram diagnosticados (64,0%) e seguidos (72,1%) na sua maioria pelo médico de família. A quase totalidade (96,7%) dos casos diagnosticados pelo médico de família manteve seguimento a este nível. O diagnóstico e o seguimento por outros especialistas ocorreu em 26,6% e 19,9% dos casos, respetivamente. Destes doentes identificados por outras especialidades, 62,5% mantiveram seguimento na especialidade. Foram várias as especialidades envolvidas nestes processos de diagnóstico e seguimento da anemia, desde a cardiologia, à reumatologia passando pela medicina desportiva. Ainda assim, o diagnóstico foi particularmente frequente em consulta de ginecologia (4,5%) e obstetrícia (12,0%).

A Fig. 1 apresenta as causas para a anemia previamente diagnosticada de acordo com a informação fornecida pelos participantes. A anemia carencial (por défice de ferro, vitamina B12 e/ou ácido fólico) representa a maioria dos casos, tendo sido referida por 57,7% (n = 463) dos participantes aos quais já tinha sido diagnosticada anemia. A anemia por défice de ferro tem um papel de destaque, sendo referida em 52,7% (n = 423) dos casos, com ou sem a coexistência

CONTEXTUALIZANDO A ELEVADA PREVALÊNCIA DE ANEMIA NA POPULAÇÃO PORTUGUESA

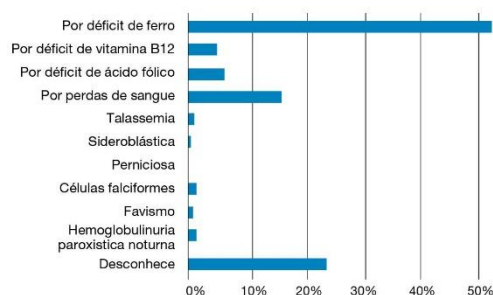


Figura 1: Causas para a anemia previamente diagnosticada, de acordo com a informação fornecida pelos participantes no estudo

de déficit de vitamina B12 ou de ácido fólico. A anemia por perdas macroscópicas de sangue tem também um papel significativo, sendo referida em 15,5% ($n = 124$) dos casos.

Todos os participantes foram inquiridos acerca do conhecimento do diagnóstico de anemia em familiares. Apenas 9,8% respondeu afirmativamente. De ressaltar que, entre os participantes aos quais já tinha sido diagnosticada anemia, existe um conhecimento bastante superior (26,4%).

TRATAMENTO DA ANEMIA

Dos participantes, 5,4% ($n = 422$) referiu já ter realizado algum tipo de tratamento dirigido à anemia. Daqueles que referiram ter um diagnóstico prévio de anemia, 52,6% ($n = 422$) dizem ter sido tratados. A terapêutica com ferro oral foi a mais comum, reportada por 83,9% ($n = 354$) dos participantes alguma vez tratados. A terapêutica com ferro intravenoso foi reportada em 4,5% ($n = 19$) dos casos, com ácido fólico em 18,0% ($n = 76$), com vitamina B12 em 7,8% ($n = 33$) e com eritropoetina em 1,9% ($n = 8$). Cerca de 13,3% ($n = 107$) dos participantes a quem tinha sido diagnosticada anemia já tinha realizado alguma transfusão de sangue; 2,9% ($n = 13$) destes, no último ano.

Aquando da realização deste estudo, apenas 0,8% ($n = 15$) dos participantes com anemia “medida” estava a realizar tratamento dirigido. A reposição com ferro oral era o tratamento mais comum (66,7%), seguido do ácido fólico (40,0%), vitamina B12 (13,3%) e eritropoetina (6,7%).

CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE ANEMIA IDENTIFICADOS NO ESTUDO EMPIRE

Ao contrário da baixa percepção de anemia presente na população portuguesa (medida através do conhecimento de diagnóstico de anemia), o estudo EMPIRE permitiu detetar uma elevada prevalência de anemia, como previamente reportado.²¹ Nos parágrafos seguintes apresenta-se uma caracterização detalhada dos casos de anemia, não previamente publicada, identificados no estudo EMPIRE. As Tabelas 2 e

3 apresentam a distribuição dos casos de anemia face aos participantes não anémicos e à população geral do estudo.

Verificou-se uma maior proporção de casos de anemia entre os participantes do género feminino e nos idosos com idade igual ou superior a 80 anos. A proporção de casos de anemia identificados variou de acordo com a região de residência dos participantes. Nas regiões Norte e Centro a proporção de casos de anemia é inferior à proporção de residentes, enquanto que nas regiões de Lisboa e Vale do Tejo e Sul verifica-se uma tendência contrária.

Verificou-se uma menor proporção de casos de anemia entre participantes com excesso de peso (IMC 25,0-29,9 kg/m²) em relação à sua representatividade na população geral. A proporção de casos de anemia revelou-se superior à da população geral nos participantes solteiros, nos viúvos, nos estudantes, naqueles com o ensino secundário e naqueles cujo rendimento mensal bruto era inferior a €500.

Entre os participantes não fumadores verificou-se uma maior proporção de casos de anemia face à população geral. Esta tendência foi ainda mais demarcada nos participantes que não consomem álcool: embora representem 36,4% da população, representam 43,1% dos casos de anemia.

A Tabela 3 apresenta a distribuição dos casos de anemia de acordo com a caracterização clínica dos participantes. Em termos de história de doença crónica, nos grupos de participantes que referiram insuficiência cardíaca, doença respiratória crónica, doença reumatológica, neoplasia ou insuficiência renal verificou-se uma maior proporção de casos de anemia face à representação na população geral. Estão sobre-representados nos grupos dos participantes anémicos. Ao contrário, entre participantes que referiram dislipidemia verificou-se uma menor proporção de casos de anemia. Verificou-se ainda uma maior proporção de casos de anemia entre aqueles que referiram ter sido sujeitos a uma cirurgia ginecológica, intestinal ou gástrica.

Os níveis de ferritina medidos foram mais baixos entre os participantes anémicos. Verificou-se uma maior proporção de casos de anemia tanto em participantes com níveis de ferritina < 15 ng/mL, < 30 ng/mL, < 50 ng/mL ou < 100 ng/mL, em comparação com a representação destes grupos na população geral. A proporção de casos de anemia foi também superior em participantes com TFGe < 30 mL/min/1,73 m² e < 60 mL/min/1,73 m².

Quando inquiridos sobre a presença de sintomas sugestivos da anemia, os participantes anémicos identificaram de forma mais frequente a generalidade destes sintomas: mais cansaço para esforços médios ($p < 0,001$); cansaço para grandes esforços ($p < 0,001$), tonturas ($p < 0,001$), cefaleias ($p = 0,005$), sensação de desmaio ($p < 0,001$), hemorragias fáceis ($p < 0,001$), hemorróidas ($p = 0,001$), equimoses ($p < 0,001$), perdas de sangue visíveis na urina ($p = 0,001$), e perdas de sangue visíveis pelo nariz/boca ($p < 0,032$) (Fig. 2).

Tabela 2: Distribuição dos casos de anemia face à população geral do estudo, de acordo com as características demográficas e antropométricas da população

Características	População geral, % (n = 7890)	Anémicos, % (n = 1567)	Não-anémicos, % (n = 6323)	p-value
Género				
Masculino (n = 3731)	47,3	44,9	47,9	0,032
Feminino (n = 4159)	52,7	55,1	52,1	
Idade (anos)				
18-64 (n = 6267)	79,5	78,3	79,8	< 0,001
65-79 (n = 1187)	15,1	13,1	15,5	
≥80 (n = 430)	5,5	8,6	4,7	
Região de residência				
Norte (n = 2876)	36,5	32,8	37,3	< 0,001
Centro (n = 1854)	23,5	18,4	24,8	
Lisboa e Vale do Tejo (n = 2200)	27,9	33,5	26,5	
Sul (n = 960)	12,2	15,2	11,4	
Índice de massa corporal				
<18,5 kg/m ² (n = 90)	1,2	1,8	1,0	0,006
18,5-24,9 kg/m ² (n = 3856)	50,6	52,2	50,2	
25,0-29,9 kg/m ² (n = 3096)	40,6	37,7	41,4	
≥30 kg/m ² (n = 578)	7,6	8,3	7,4	
Escolaridade				
Sem escolaridade (n = 349)	4,5	5,9	4,2	< 0,001
1º ciclo (n = 1339)	17,3	14,6	18,0	
2º ciclo (n = 648)	8,4	6,3	8,9	
3º ciclo (n = 1264)	16,4	12,7	17,3	
Ensino secundário (n = 2654)	34,4	41,5	32,7	
Ensino superior (n = 1466)	19,0	19,2	18,9	
Estado civil				
Solteiro (n = 1940)	25,1	30,7	23,7	< 0,001
Casado/ União de facto (n = 4651)	60,1	53,5	61,7	
Divorciado/separado (n = 530)	6,8	5,4	7,2	
Viúvo (n = 621)	8,0	10,4	7,4	
Situação profissional				
Ativo (n = 4144)	53,7	52,3	54,0	< 0,001
Estudante (n = 706)	9,1	12,0	8,4	
Desempregado (n = 1182)	15,3	14,1	15,6	
Reformado (n = 1688)	21,9	21,5	22,0	
Rendimento mensal bruto				
<€500 (n = 808)	13,3	18,1	12,2	< 0,001
€500-999 (n = 2665)	44,0	45,1	43,7	
€1000-2499 (n = 2429)	40,1	34,5	41,4	
≥€2500 (n = 156)	2,6	2,2	2,7	
Hábitos tabágicos				
Não-fumador (n = 4964)	63,2	66,3	62,4	0,031
Ex-fumador ≥1 ano (n = 758)	9,7	9,4	9,7	
Ex-fumador <1 ano (n = 186)	2,4	2,2	2,4	
Fumador (n = 1946)	24,8	22,1	25,5	
Consumo de álcool				
Não consome (n = 2869)	36,4	43,1	34,7	< 0,001
Ocasionalmente (n = 825)	10,5	10,1	10,6	
De vez em quando (n = 2246)	28,5	29,3	28,3	
Diariamente (n = 1973)	25,0	17,5	26,8	
Dieta				
Sem restrições (n = 7689)	97,5	96,5	97,7	0,092
Ovolactovegetariano (n = 10)	0,13	0,19	0,11	
Vegetariano (n = 189)	2,40	3,19	2,19	
Vegan (n = 2)	0,03	0,06	0,02	



CONTEXTUALIZANDO A ELEVADA PREVALÊNCIA DE ANEMIA NA POPULAÇÃO PORTUGUESA

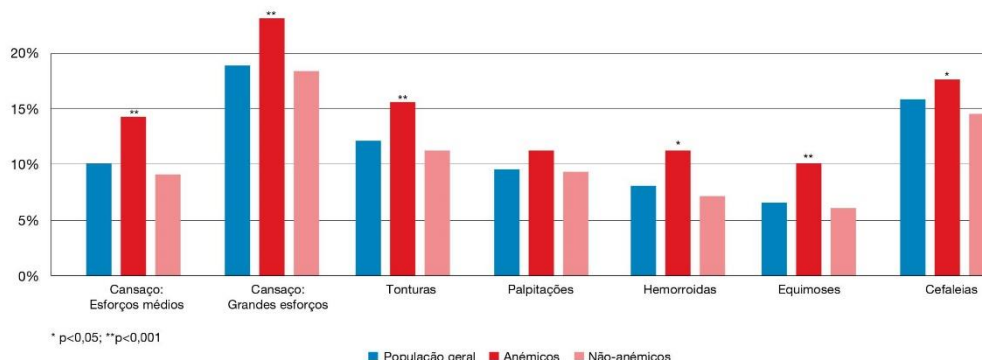


Figura 2: Presença de sintomas sugestivos de anemia em participantes anémicos e não anémicos, face à população geral

FATORES PREDITORES DE ANEMIA

A Tabela 4 apresenta os fatores preditores de anemia para a população adulta portuguesa. A análise multivariada permitiu identificar o género feminino (OR = 1,13; $p = 0,032$), a idade ≥ 80 anos (OR = 1,87; $p = 1,87$), a dieta vegetariana (OR = 1,58; $p = 0,007$) e a situação profissional “estudante” (OR = 1,51; $p < 0,001$), como preditores de anemia. Em sentido contrário, verificou-se uma relação inversa entre a presença de anemia e os estados civis “casado/união de facto” (OR = 0,66; $p < 0,001$) e “divorciado/separado” (OR = 0,57; $p = 0,001$), a situação profissional “reformado” (OR = 0,73; $p < 0,001$) e o rendimento mensal bruto do agregado familiar \geq €500 (rendimento €500–999 OR = 0,79; $p = 0,026$; rendimento €1000–2499 OR = 0,66; $p < 0,001$; e rendimento \geq 2500 OR = 0,60; $p = 0,042$).

Em termos de história de doença crónica, apenas o relato de dislipidemia apresentou uma relação inversa e estatisticamente significativa com a presença de anemia (OR = 0,69; $p = 0,026$). Medicação com anticoagulantes (OR = 1,80; $p = 0,004$) ou protetores gástricos (OR = 1,55; $p = 0,001$) foram identificadas como preditores de anemia.

A identificação de uma TFG < 30 mL/min/1,73 m² foi um forte preditor da presença de anemia (OR = 2,66; $p < 0,001$), tendência semelhante à verificada para TFG < 60 mL/min/1,73 m² (OR = 1,92; $p < 0,001$). Baixos níveis de ferritina foram fortes preditores da presença de anemia para todos os *cut-offs* avaliados (15, 30, 50 ou 100 ng/mL). A associação com a presença de anemia foi especialmente forte para os *cut-offs* 30 ng/mL (OR = 3,38; $p < 0,001$) e 50 ng/mL (OR = 3,31; $p < 0,001$).

Discussão

Este estudo permitiu verificar que existe uma baixa perceção de anemia na população portuguesa. Apenas 0,8% dos participantes indicou ter conhecimento de diagnóstico de anemia aquando da realização do estudo, perante a evidência de hemoglobina baixa segundo os critérios da OMS. No entanto, os resultados do estudo EMPIRE previamente publicados in-

dicam que a anemia é bastante prevalente no país (20,6%),²¹ estando consideravelmente acima da estimativa da OMS e da prevalência esperada para esta condição em países desenvolvidos. Representa assim, por definição, um problema de saúde pública moderado.

Existe maior reconhecimento da anemia entre as mulheres (medido neste estudo através do conhecimento de um diagnóstico de anemia ao longo da vida, sendo este um facto esperado, tendo em conta que as mulheres, nomeadamente quando em idade fértil e especialmente as grávidas, são geralmente vistas como um grupo de maior risco para desenvolvimento de anemia. De facto, este grupo tem maior vigilância médica, quer no período da gravidez, quer nas avaliações de planeamento familiar, justificando esta consciencialização para o problema. Este facto é consistente com o nosso estudo, que demonstrou que o diagnóstico de anemia foi realizado mais frequentemente pela especialidade de ginecologia e obstetria. As mulheres estiveram, efetivamente, sobre-representadas entre os participantes anémicos, tendo o género feminino demonstrando ser um fator preditor independente de anemia.^{1,12,13} Uma tendência semelhante foi verificada nos participantes com idade ≥ 80 anos. Para além dos efeitos próprios do envelhecimento, o maior número de comorbilidades neste grupo etário poderá predispor à anemia e as visitas médicas eventualmente mais frequentes poderão explicar a maior perceção da mesma. Como esperado, a idade ≥ 80 anos também confirmou ser preditor independente de anemia.²⁴

Em relação às características demográficas e socioeconómicas, existe maior perceção de anemia entre participantes viúvos e reformados, estando estes achados certamente intrinsecamente ligados à idade avançada dos participantes que constituem estes grupos. De facto, após análise ajustada, estes fatores não se confirmaram como preditores independentes de anemia.

Na região de Lisboa e Vale do Tejo, onde existe uma prevalência de anemia mais elevada, também a perceção é mais elevada, comparativamente às restantes regiões do

Tabela 3: Distribuição dos casos de anemia face à população geral do estudo, de acordo com as características clínicas da população

	População geral, % (n = 7890)	Anémicos, % (n = 1567)	Não-anémicos, % (n = 6323)	p-value
História médica^a				
Insuficiência cardíaca (n = 400)	5,1	6,2	4,8	0,024
Hipertensão arterial (n = 395)	5,0	5,4	4,9	0,397
Diabetes <i>mellitus</i> (n = 373)	4,7	4,5	4,7	0,682
Gastrite (n = 311)	3,9	3,5	4,0	0,236
Doença coronária (n = 303)	3,8	4,4	3,7	0,195
Dislipidemia (n = 302)	3,8	2,8	4,1	0,019
Doença respiratória (n = 276)	3,5	4,4	3,3	0,029
Úlcera gástrica ou duodenal (n = 231)	2,9	2,3	3,1	0,098
Doença tiroideia (n = 186)	2,4	2,1	2,4	0,464
Doença reumatológica (n = 168)	2,1	3,0	1,9	0,008
Neoplasia (n = 157)	2,0	3,0	1,7	0,001
Insuficiência renal (n = 148)	1,9	3,1	1,6	< 0,001
Pólipos intestinais (n = 133)	1,7	1,1	1,8	0,065
História cirúrgica^b				
Cirurgia recente (< 3 meses) (n = 76)	1,0	1,3	0,9	0,088
Cirurgia ortopédica (n = 580)	7,4	7,5	7,3	0,761
Cirurgia ginecológica (n = 307)	3,9	5,1	3,6	0,005
Cirurgia intestinal (n = 296)	3,8	4,9	3,5	0,007
Cirurgia cardiovascular (n = 109)	1,4	1,0	1,5	0,108
Cirurgia gástrica (n = 44)	0,6	1,1	0,4	< 0,001
Tratamento oncológico				
Quimioterapia (n = 117)	1,5	1,6	1,5	0,681
Atualmente (n = 5)	0,1	0,2	0,0	0,050
Passado (n = 112)	1,4	1,4	1,4	0,954
Radioterapia (n = 107)	1,4	1,4	1,3	0,855
Atualmente (n = 7)	0,1	0,1	0,1	0,563
Passado (n = 100)	1,3	1,3	1,3	0,972
Nível de ferritina				
<15 ng/mL (n = 1306)	16,6	29,0	13,5	< 0,001
<30 ng/mL (n = 2514)	31,9	55,0	26,1	< 0,001
<50 ng/mL (n = 4206)	53,3	75,4	47,8	< 0,001
<100 ng/mL (n = 6655)	84,3	92,7	82,3	< 0,001
Taxa de filtração glomerular				
<30 mL/min/1,73 m ² (n = 222)	2,8	5,3	2,2	< 0,001
<60 mL/min/1,73 m ² (n = 1393)	18,4	26,4	15,5	< 0,001

^aSão apresentadas estimativas para as condições reportadas por >100 participantes

^bSão apresentados os 5 tipos de cirurgia mais frequentemente reportados na população em estudo

país. Poderá dever-se ao facto de se tratar de uma população urbana com menos recursos próprios no que à dieta se refere, contudo com mais acessos a cuidados de saúde.

Os participantes com menor rendimento relatam mais frequentemente diagnóstico de anemia, o que poderá estar associado a diversos fatores, nomeadamente carências nutricionais. Esta elevada perceção está em concordância com a distribuição dos casos de anemia, tendo sido verificada uma relação direta entre baixo rendimento e presença de anemia. Pelo contrário, a elevada perceção de anemia nos participantes com maior rendimento, não está em concordância com a distribuição de casos de anemia identificados. É admissível que neste grupo exista maior taxa de diagnóstico, fruto do acesso mais facilitado a melhores cuidados de

saúde, com maior reconhecimento da doença.

No que concerne à perceção da anemia de acordo com a escolaridade, verificou-se maior perceção de anemia entre participantes com baixo ou elevado grau de escolaridade, com a distribuição de casos de anemia a seguir o mesmo padrão. Embora um fenómeno semelhante ao observado em relação aos rendimentos seja admissível, neste caso, é importante considerar que a composição destas categorias, nomeadamente o grande número de mulheres jovens em idade fértil, que completou o ensino secundário, poderá representar um fator de enviesamento relevante.

Entre os participantes que optam por um regime alimentar restrito, particularmente os vegetarianos, existe maior perceção de anemia bem como maior representação de

CONTEXUALIZANDO A ELEVADA PREVALÊNCIA DE ANEMIA NA POPULAÇÃO PORTUGUESA

Tabela 4: Fatores preditores de anemia na população adulta portuguesa

Características	Análise não-ajustada			Análise ajustada		
	OR	(IC 95%)	p-value	OR	(IC 95%)	p-value
Sexo						
Masculino	1	-	-	1	-	-
Feminino	1,13	1,01-1,26	0,032	1,13	1,01-1,27	0,032
Idade						
18-64	1	-	-	1	-	-
65-79	0,86	0,73-1,01	0,064	0,86	0,73-1,01	0,064
≥80	1,89	1,52-2,33	< 0,001	1,87	1,44-2,43	< 0,001
Índice de massa corporal						
18-5-24,5 kg/m ²	1	-	-	1	-	-
<18,5 kg/m ²	1,68	1,06-2,65	0,027	1,34	0,83-2,17	0,238
25,0-29,9 kg/m ²	0,88	0,78-0,99	0,030	0,96	0,85-1,10	0,582
≥30,0 kg/m ²	1,08	0,87-1,34	0,481	1,19	0,95-1,48	0,126
Estado civil						
Solteiro	1	-	-	1	-	-
Casado/União de facto	0,67	0,59-0,76	< 0,001	0,66	0,58-0,75	< 0,001
Divorciado/Separado	0,57	0,45-0,74	< 0,001	0,57	0,44-0,74	< 0,001
Viúvo	1,07	0,87-1,32	0,503	0,83	0,63-1,08	0,155
Situação profissional						
Ativo	1	-	-	1	-	-
Estudante	1,48	1,23-1,79	< 0,001	1,51	1,25-1,82	< 0,001
Desempregado	0,94	0,79-1,10	0,426	0,93	0,79-1,11	0,426
Reformado	1,01	0,87-1,16	0,912	0,73	0,54-0,98	0,036
Rendimento mensal bruto						
<€500	1	-	-	1	-	-
€500-999	0,70	0,58-0,84	< 0,001	0,79	0,64-0,97	0,026
€1000-2499	0,56	0,46-0,68	< 0,001	0,66	0,53-0,83	< 0,001
≥€2500	0,56	0,36-0,89	0,013	0,60	0,37-0,98	0,042
Dieta						
Sem restrição	1	-	-	1	-	-
Vegetariano	1,47	1,06-2,04	0,022	1,58	1,13-2,20	0,007
Ovo/vegetariano	NA	-	-	NA	-	-
Vegan	NA	-	-	NA	-	-
História médica						
Insuficiência cardíaca	0,76	0,60-0,97	0,024	1,15	0,88-1,50	0,311
Doença respiratória crónica	1,36	1,03-1,80	0,030	1,26	0,94-1,67	0,120
Dislipidemia	0,70	0,49-0,94	0,019	0,69	0,49-0,96	0,026
Medicação						
Anticoagulantes	1,96	1,33-2,89	0,001	1,80	1,20-2,71	0,004
Protetores gástricos	1,79	1,42-2,27	< 0,001	1,55	1,20-1,99	0,001
Creatinina (variável contínua)	1,29	1,20-1,39	< 0,001	1,30	1,20-1,40	< 0,001
Taxa de filtração glomerular						
<30 mL/min/1,73 m ²	2,79	2,11-3,69	< 0,001	2,66	2,00-3,53	< 0,001
<60 mL/min/1,73 m ²	1,97	1,72-2,25	< 0,001	1,92	1,67-2,20	< 0,001
Ferritina (variável contínua)	0,99	0,98-0,99	< 0,001	0,99	0,98-0,99	< 0,001
Nível de ferritina						
<15 ng/mL	2,62	2,30-2,97	< 0,001	2,54	2,23-2,91	< 0,001
< 30 ng/mL	3,46	3,08-3,88	< 0,001	3,38	3,00-3,80	< 0,001
< 50 ng/mL	3,34	2,94-3,78	< 0,001	3,31	2,91-3,77	< 0,001
<100 ng/mL	2,74	2,24-3,36	< 0,001	2,73	2,22-3,36	< 0,001

IC: Intervalo de confiança; NA: Não aplicável; OR: Odds ratio
 Não são apresentadas estimativas para as categorias "Ovolactovegetariano" e "Vegan" da variável Dieta devido ao reduzido número de casos presentes.

casos. A dieta vegetariana foi identificada na literatura como fator preditor independente de anemia, confirmando o risco expectável neste grupo da população.^{25,26} Na nossa população confirma-se a tendência apesar do pequeno número de indivíduos vegetarianos na amostra.

A percepção de anemia é maior entre os participantes que referiram comorbilidades associadas, sendo particularmente elevada entre os portadores de doenças crónicas e/ou inflamatórias reconhecidamente associadas à anemia: doença de Crohn,²⁷ insuficiência cardíaca,²⁸ insuficiência renal^{29,30} e neoplasia.^{31,32} Apesar da maior percepção de casos entre os participantes que reportaram estas condições, apenas a insuficiência renal (avaliada pela TFG_e) se confirma como um fator preditor de anemia, facto que poderá dever-se também à baixa percepção dos restantes diagnósticos acima mencionados e que no estudo foram auto-referidos. No mesmo sentido, verifica-se uma maior percepção de anemia entre participantes com história de tratamento oncológico e/ou história cirúrgica recente, de acordo com a associação conhecida entre estas condições e a anemia.³³⁻³⁵ No entanto, esta associação não é refletida na distribuição de casos de anemia em relação ao tratamento oncológico, sendo apenas confirmada em relação ao histórico de cirurgia ginecológica, intestinal ou gástrica.

De acordo com a informação fornecida pelos participantes, apenas metade dos casos de anemia diagnosticados terão sido alvo de tratamento. Este achado é muito relevante, pois embora exista certamente algum nível de viés de memória entre os participantes, é admissível que exista também uma proporção muito considerável de doentes que não beneficiaram de tratamento apropriado após diagnóstico de anemia. A terapêutica com ferro (oral ou intravenoso) foi identificada como a mais comum, um facto esperado tendo em conta que a anemia por défice de ferro foi também a mais comumente diagnosticada. Aproximadamente 5% dos participantes tratados referiu a administração de eritropoetina, todavia apenas metades destes referiu história de insuficiência renal, neoplasia e doença hematológica.

Os participantes anémicos identificados no estudo referiam mais frequentemente a maioria dos sintomas sugestivos de anemia. Por se tratar, numa grande parte dos casos, de sintomas gerais (cansaço, tonturas, palpitações,...) pouco específicos e perante a fraca percepção de que possam estar associados a anemia, é admissível que não sejam devidamente valorizados, originando assim situações de anemia não diagnosticada.

O estudo EMPIRE revelou, previamente, uma elevada prevalência de défice de ferro na população portuguesa,²¹ com uma influência no desenvolvimento de anemia além do expectável para os países desenvolvidos.^{19,20} Aqui, o défice de ferro confirma-se como um forte preditor de anemia na população portuguesa, particularmente para níveis de ferritina inferiores a 50 ng/mL e a 30 ng/mL. Por isso, a intervenção no âmbito da anemia terá de concentrar esforços na prevenção, diagnós-

tico e tratamento da ferropénia que é, por si só, uma causa importante de morbilidade, porventura ainda menos reconhecida e/ou valorizada que a anemia.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo EMPIRE foi desenhado e implementado, com vista a estudar uma amostra representativa da população portuguesa e, neste sentido, antevê-se que as estimativas fornecidas estejam bastante próximas da situação real da anemia no país. De qualquer modo, o estudo teve algumas limitações relacionadas sobretudo com o viés de memória associado às variáveis que foram avaliadas por questionário. Ainda assim, os elementos da equipa de investigação foram instruídos com as melhores técnicas de inquérito, de forma a maximizar a validade dos inquéritos conduzidos.

Conclusões e Comentários

Existe uma percepção de anemia preocupantemente baixa na população portuguesa, quando se considera que a doença é altamente prevalente, afetando aproximadamente um em cada cinco portugueses. Os portugueses desconhecem na sua maioria este problema de saúde pública.

Uma grande parte dos casos de anemia não está diagnosticada, e consequentemente, os afetados não recebem qualquer tipo de tratamento ou acompanhamento com prováveis consequências sociais e socio-económicas relevantes. Apesar de existirem diferenças entre os diversos grupos da população e regiões do país, a doença está claramente subvalorizada na generalidade.

Por isso, é urgente desenvolver estratégias direccionadas para aumentar a percepção, o rastreio, o diagnóstico e tratamento dos casos de anemia existentes na população portuguesa. Para além disso, é essencial desenvolver e/ou ajustar estratégias para a prevenção do desenvolvimento de anemia principalmente nos grupos de maior risco: mulheres, grávidas, idosos, baixos rendimentos e iliteracia. Dada a relevância do défice de ferro na população portuguesa, estas estratégias deverão compreender uma forte componente de educação nutricional. O aumento do reconhecimento da anemia desempenhará um papel crucial na redução do impacto deste problema de saúde pública.

Para além das avaliações levadas a cabo no estudo EMPIRE, no futuro será importante avaliar populações que não foram incluídas no estudo, sendo a população infantil aquela na qual esta avaliação será mais premente dada a conhecida propensão deste subgrupo para o desenvolvimento de anemia.^{1,14} Admite-se que a nível nacional o comportamento possa ir no mesmo sentido que o da população adulta e ter uma elevada prevalência a necessitar de medidas de saúde pública. ■

Protecção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores decla-

CONTEXTUALIZANDO A ELEVADA PREVALÊNCIA DE ANEMIA NA POPULAÇÃO PORTUGUESA

ram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência: Filipa Marques - pipasmarques@gmail.com
Serviço de Medicina 3, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital São Francisco Xavier, Lisboa, Portugal

Recebido: 16/09/2016

Aceite: 25/11/2016

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva: WHO; 2008.
- World Health Organization. Assessing the Iron Status of populations. Geneva: WHO; 2007.
- Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2011;378:2123-35.
- Carmel R. Nutritional anemias and the elderly. *Semin Hematol*. 2008;45:225-34.
- Steinberg MH. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. *Sci World J*. 2009;9:46-67.
- Davis SL, Littlewood TJ. The investigation and treatment of secondary anaemia. *Blood Rev*. 2012;26:65-71.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011-23.
- Kalaivani K. Prevalence & consequences of anaemia in pregnancy. *Indian J Med Res*. 2009;130:627-33.
- Bentley ME, Griffiths PL. The burden of anemia among women in India. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:52-60.
- Monarrez-Espino J, Martinez H, Greiner T. Iron deficiency anemia in Tarahumara women of reproductive-age in northern Mexico. *Salud Publica Mex*. 2001;43:392-401.
- Singh K, Fong YF, Arulkumaran S. Anaemia in pregnancy—a cross-sectional study in Singapore. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52:65-70.
- Friedman AJ, Chen Z, Ford P, Johnson CA, Lopez AM, Shander A, et al. Iron deficiency anemia in women across the life span. *J Womens Health*. 2012;21:1282-9.
- Coad J, Pedley K. Iron deficiency and iron deficiency anemia in women. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2014;244:82-9; discussion 89.
- World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.
- Marx JJ. Iron deficiency in developed countries: prevalence, influence of lifestyle factors and hazards of prevention. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51:491-4.
- Tolentino K, Friedman JF. An update on anemia in less developed countries. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:44-51.
- Aspuru K, Villa C, Bermejo F, Herrero P, Lopez SG. Optimal management of iron deficiency anemia due to poor dietary intake. *Int J Gen Med*. 2011;4:741-50.
- Bungiro R, Cappello M. Twenty-first century progress toward the global control of human hookworm infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;13:210-7.
- Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Ther Adv Gastroenterol*. 2011;4:177-84.
- Herberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr*. 2001;4:537-45.
- Fonseca C, Marques F, Robalo Nunes A, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. *Intern Med J*. 2016;46:470-8.
- Hoffmeyer-Zlotnik JH. New Sampling Designs and the Quality of Data. *Dev Appl Stat*. 2003;19:205-17.
- Sullivan KM, Dean A, Soe MM. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health. *Public Health Rep*. 2009;124:471-4.
- Stauder R, Thein SL. Anemia in the elderly: Clinical implications and new therapeutic concepts. *Haematologica*. 2014;99:1127-30.
- Dwyer JT. Nutritional consequences of vegetarianism. *Annu Rev Nutr*. 1991;11:61-91.
- Obeid R, Geisel J, Schorr H, Hubner U, Herrmann W. The impact of vegetarianism on some haematological parameters. *Eur J Haematol*. 2002;12/04. 2002;69(5-6):275-9.
- Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1507-23.
- Shah R, Agarwal AK. Anemia associated with chronic heart failure: current concepts. *Clin Interv Aging*. 2013;8:111-22.
- Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev*. 2010;24:39-47.
- Wittwer L. Iron deficiency anaemia in chronic kidney disease. *J Ren Care*. 2013;39:182-8.
- Aapro M, Osterborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol*. 2012;23:1954-62.
- Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. 2014;89:203-12.
- Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, Leibovici L, Vansteenkiste J, Gafter U, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia - systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol*. 2013;52:18-29.
- Bormanis J, Quirt I, Chang J, Kouroukis CT, MacDonald D, Melosky B, et al. Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs): do they still have a role in chemotherapy-induced anemia (CIA)? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87:132-9.
- Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1616-34.

II.4. O desafio terapêutico em cenário de vida real

Robalo Nunes A, Palricas Costa A, Rocha SL, Garcia de Oliveira A. Efficacy and Tolerability of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients with Iron Deficiency at a Hospital Outpatient Clinic: A Retrospective Cohort Study of Real-World Clinical Practice. *Anemia*. 2017; 2017: 3106890. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/3106890>.

Research Article

Efficacy and Tolerability of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients with Iron Deficiency at a Hospital Outpatient Clinic: A Retrospective Cohort Study of Real-World Clinical Practice

António Robalo Nunes,¹ Ana Palricas Costa,²
Sara Lemos Rocha,² and Ana Garcia de Oliveira²

¹Hospital de Dia de Imuno-Hemoterapia, Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN),
Alameda das Linhas de Torres 117, 1769-001 Lisboa, Portugal

²Hospital de Dia de Imuno-Hemoterapia, Hospital de Santa Maria, CHLN, Avenida Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal

Correspondence should be addressed to António Robalo Nunes; robalonunes@gmail.com

Received 17 March 2017; Revised 29 May 2017; Accepted 1 June 2017; Published 3 July 2017

Academic Editor: Ajit C. Gorakshakar

Copyright © 2017 António Robalo Nunes et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Ferric carboxymaltose (FCM) is an intravenous iron formulation to correct iron deficiency. Although its use has been extensively studied in clinical trials, real-world evidence regarding FCM treatment is scarce. Our aim was to evaluate the efficacy and tolerability of FCM treatment in patients with iron deficiency, with or without anemia, at a hospital outpatient clinic. Data was collected retrospectively from medical records. During this 2-year study, 459 patients were included. Mean age was 58.6 ± 17.5 years and most patients received cumulative FCM doses of 501–1000 mg (63.2%). Six weeks after administration of FCM, efficacy endpoints hemoglobin increase ≥ 2 g/dL, hemoglobin increase ≥ 3 g/dL, and transferrin saturation $> 20\%$ were attained by 41%, 20%, and 63% of patients, respectively. Patients who received higher FCM doses showed significant reduced odds of not achieving hemoglobin increase ≥ 2 g/dL (501–1000 mg, adjusted odds ratio [OR]: 0.34, 95% confidence interval [CI] 0.18–0.62; 1001–3000 mg, OR: 0.19, 95% CI 0.07–0.49), compared to 500 mg doses. Treatment-emergent adverse events were documented in $<4\%$ of patients. In conclusion, FCM treatment was effective and well-tolerated by outpatients with iron deficiency at a hospital clinic, and its dosage should be adjusted to improve iron deficiency management in clinical practice.

1. Introduction

Iron deficiency is the most common nutritional deficiency worldwide. It has been estimated to affect at least 30–40% of preschool children and pregnant women and about one-sixth of the total population in developed countries [1–3]. Iron deficiency is frequently associated with fatigue, susceptibility to infections, and poorer work capacity and quality of life and is a major cause for anemia in both developing and developed countries [1, 2]. Moreover, comorbidity of iron deficiency and anemia with other diseases have been described to increase the risk of morbidity and mortality [2, 4].

Iron deficiency can occur in two main types: absolute, associated with low total body iron stores due to decreased dietary intake or blood loss, or functional, which occurs

when the iron absorption or release from storage areas is inadequate, despite normal or increased total body iron stores [4–6]. Functional iron deficiency may be caused by chronic inflammation, associated with several conditions such as renal failure, congestive heart failure, inflammatory bowel disease, cancer, or autoimmune conditions, which contributes to the onset of the anemia of chronic diseases [7, 8].

Treatment for iron deficiency involves the restoration of iron stores to normal levels and the increase of hemoglobin values, as well as addressing its underlying causes [9]. Oral iron supplementation is the first-line therapy for iron deficiency [6]. However, oral iron therapy presents disadvantages, such as low absorption of iron, drug interactions, increased oxidative stress in the gastrointestinal tract, or

high incidence of gastrointestinal adverse events, which can reduce patient compliance [4]. Thus, oral iron has limited efficacy in treating chronic iron deficiency anemia (IDA), hence being more adequate for short periods of iron requirements [6, 10]. Intravenous iron formulations such as ferric carboxymaltose, iron dextran, ferric gluconate, and iron sucrose may potentially solve these issues and may be more convenient both to healthcare providers and patients, if oral iron therapy does not provide the required correction of iron deficiency or is not well-tolerated by patients [4, 6, 9].

Ferric carboxymaltose (FCM) is a relatively recent intravenous iron formulation, which can be administered in short periods of time and at large single doses (up to 1000 mg) [4, 11]. Its efficacy in correcting iron deficiency has been evaluated in several adult populations, namely, patients with gastrointestinal disorders, chronic kidney disease, chronic heart failure, gynecological and obstetrics disorders, and neoplasms [4, 5, 7–10, 12]. Indeed, these studies highlighted the advantages of using intravenous FCM in detriment of oral iron, in terms of both efficacy and tolerability [4, 8–10, 12].

In clinical trials, FCM was associated with rapid hematopoietic improvement by increasing hemoglobin levels, refurnishing iron stores (i.e., changes in ferritin levels), and increasing available iron for erythropoiesis (i.e., raise in transferrin saturation) [9, 12]. Administration of FCM was also well-tolerated by patients, with most drug-related adverse events considered to be mild to moderate in severity [4, 10, 12]. However, real-world data on the efficacy of intravenous FCM therapeutics in current clinical practice are still scarce [5, 8, 13, 14]. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of intravenous FCM treatment of iron deficiency, in patients with or without anemia, attending an outpatient hospital clinic setting.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design. This was a retrospective cohort study, conducted at the Immunohemotherapy (transfusion medicine) outpatient clinic of Hospital Pulido Valente and Hospital de Santa Maria, both hospitals of Centro Hospitalar Lisboa Norte. Data was collected retrospectively from medical records on all consecutive patients with iron deficiency attending the hospital outpatient clinic, who were treated with intravenous FCM from January 2014 to December 2015. For each patient included in this study, data was only collected regarding treatment of first episode with a follow-up period of six weeks (± 1 week), and no subsequent episodes were included.

2.2. Patients. Eligible patients were adult individuals (≥ 18 years old) who had iron deficiency with or without anemia and were submitted to intravenous FCM therapeutics at the hospital outpatient clinic. Iron deficiency was defined as transferrin saturation $< 20\%$ [15]. Anemia was defined as hemoglobin ≤ 12 g/dL in women, and ≤ 13 g/dL in men, according to the World Health Organization threshold hemoglobin concentrations [1]. Patients were excluded if they had missing data regarding any of the hematological or

iron laboratory tests or did not complete the first episode treatment with FCM.

Patients were assigned to FCM dose levels according to their individual potential iron requirement, as recommended by the Summary of Product Characteristics (SmPC) or calculated using the Ganzoni formula [16]. According to this formula, individual potential iron requirement is a function of the patient's hemoglobin level and body weight: total iron deficit (mg) = body weight (kg) \times (target hemoglobin – actual hemoglobin) (g/dL) $\times 2.4$ + depot iron of 500 mg.

Patients received single doses of FCM from 500 mg or 15 mg/kg up to a maximum dose of 1000 mg per week, given as intravenous infusions over 15 to 30 min.

2.3. Data Collection. Demographic, clinical, laboratory, and safety data were retrospectively collected from patients' medical records, at admission (before treatment) and follow-up visits (after treatment). Demographic data included age and gender, while clinical data included primary diagnosis, cumulative iron dose levels, and adverse events. Primary diagnoses were coded using the high-level classification of the 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [17]. Patients were stratified by cumulative iron dose levels in three categories: 500 mg, 501–1000 mg, and 1001–3000 mg. Laboratory test results data included pretreatment and posttreatment serum hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), ferritin, and transferrin saturation. Reference ranges of the local laboratory were 12.0–15.3 g/dL (female) or 13.0–17.5 g/dL (male) for hemoglobin; 36–46% (female) or 40–50% (male) for hematocrit; 80–97 fL (female or male) for MCV; 27–33 pg (female or male) for MCH; and 13–150 ng/mL (female) or 30–400 ng/mL (male) for ferritin.

2.4. Endpoints. The primary efficacy endpoint of the data analysis was the proportion of patients with a hemoglobin increase of ≥ 2.0 g/dL after treatment (i.e., achieving a hematopoietic response). Secondary efficacy endpoints were the proportion of patients attaining a hemoglobin increase of ≥ 3.0 g/dL after treatment, and the proportion of patients attaining a transferrin saturation $> 20\%$ after treatment (i.e., achieving an iron bioavailability response).

Safety endpoint was the incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs) occurring during or after administration of intravenous FCM. All safety data were collected during clinical care, without a systematic method, which means some data might not have been registered in the patient files.

2.5. Statistical Analysis. Continuous variables were summarized by mean and standard deviation or median and 1st quartile–3rd quartile as applicable. Categorical variables were summarized by relative and absolute frequencies. The variation in the hematological and iron parameters was assessed using the paired *t*-test or Wilcoxon signed-rank test as applicable.

Primary diagnoses were coded using the high-level classification of ICD-10. For the analyses of the efficacy endpoints,

classes with less than 10 patients were merged into a single class named “other diseases,” to ensure an adequate statistical power for the comparisons. The remaining classes (i.e., neoplasms, diseases of the genitourinary system, diseases of the circulatory system, and diseases of the digestive system) were analyzed individually.

Due to the study design, no reference group was established. Therefore, pairwise exploratory comparisons regarding diagnoses groups were performed against all the remaining subjects (e.g., the group of patients with neoplasms was compared against the group of subjects who did not have neoplasms). As for the dosage groups, pairwise exploratory comparisons were performed against the lower dose (i.e., 500 mg), used as reference dose.

To assess the treatment efficacy, a logistic regression model was used to determine the probability of clinical failure in each endpoint (i.e., not achieving the efficacy endpoint after treatment with intravenous FCM). The odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated. The computed OR were adjusted for age and pretreatment hemoglobin for the endpoints related to hemoglobin increase and for age and pretreatment transferrin saturation for the endpoint related to the increase of transferrin saturation.

Due to the low incidence of adverse events, no statistical inference was performed.

3. Results

3.1. Patients Characteristics. A total of 459 patients who received intravenous FCM treatment were included in the study. Demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. Mean age was 58.6 ± 17.5 years and most patients were female (78%). In all, anemia was recorded in 82.4% of patients, iron deficiency was recorded in 98% of patients, and IDA was recorded in 81.3% of patients. The majority of patients received a single FCM dose between 501 mg and 1000 mg (63.2%). Only 10.2% of patients received cumulative iron doses from 1001 mg to 3000 mg in divided doses (one per week). Most common primary diagnoses were diseases of the digestive system (43.4%), diseases of the genitourinary system (26.4%), neoplasms (10.2%), and diseases of the circulatory system (8.3%). Other diseases comprised the following categories: diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism (3.3%); endocrine, nutritional, and metabolic diseases (2.0%); diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (1.7%); diseases of the nervous system (1.5%); diseases of the eye and adnexa (1.3%); pregnancy, childbirth, and the puerperium (1.1%); diseases of the respiratory system (0.7%); and certain infectious and parasitic diseases (0.2%). After 6 weeks (± 1 week) following FCM treatment, all hematological and iron measurements significantly increased from baseline (Table 2).

3.2. Efficacy Endpoints. The primary (i.e., hemoglobin increase ≥ 2 g/dL) and secondary (i.e., hemoglobin increase ≥ 3 g/dL and transferrin saturation $> 20\%$) efficacy endpoints, following intravenous FCM treatment, are shown in Table 3.

TABLE 1: Demographic and clinical characteristics of the study population.

Characteristic	Patients (N = 459)
Age (years), mean (SD)	58.6 (17.5)
Elderly > 65 years, n (%)	187 (40.7)
Male, n (%)	101 (22.0)
Anemia, n (%)	378 (82.4)
Iron deficiency, n (%)	450 (98.0)
Iron deficiency anemia, n (%)	373 (81.3)
Iron deficiency without anemia, n (%)	77 (16.8)
Cumulative FCM treatment dose, n (%)	
500 mg	122 (26.6)
501–1000 mg	290 (63.2)
1001–3000 mg	47 (10.2)
Diagnosis per ICD-10 high level category, n (%)	
Diseases of the digestive system	199 (43.4)
Diseases of the genitourinary system	121 (26.4)
Neoplasms	47 (10.2)
Diseases of the circulatory system	38 (8.3)
Other diseases	54 (11.8)

FCM: ferric carboxymaltose; ICD-10: International Classification of Diseases 10th Revision.

After 6 weeks, hemoglobin increase of ≥ 2 g/dL was attained by 41% of all patients, 40% in the IDA group, 40% in the diseases of the digestive system group, 55% in the diseases of the genitourinary system group, 26% in the neoplasms group, and 29% in the diseases of the circulatory system group. Moreover, our analysis indicated that patients with diseases of the genitourinary system presented significant decreased odds of clinical failure (OR: 0.46, 95% CI 0.25, 0.87), whereas patients with diseases of the circulatory system showed about three times higher odds of clinical failure (OR: 3.34, 95% CI 1.31–8.98). Regarding cumulative FCM treatment dose, we found significant decreased odds of clinical failure in patients who received doses ranging from 501 to 1000 mg (OR: 0.34, 95% CI 0.18–0.62) or 1001–3000 mg doses (OR: 0.19, 95% CI 0.07–0.49), compared to patients who received doses of 500 mg (Table 3).

Hemoglobin increase of ≥ 3 g/dL after 6 weeks after FCM dose was attained by 20% of all patients, 24% of the patients in the IDA group, 22% in the diseases of the digestive system group, 26% in the diseases of the genitourinary system group, 11% in the neoplasms group, and 16% in the diseases of the circulatory system group. Furthermore, our analysis indicated that patients with IDA presented significant lower odds of clinical failure (OR: 0.07, 95% CI 0.01–0.24). Concerning total FCM treatment dose, our analysis showed significant lower odds of clinical failure in patients who received doses ranging from 501 to 1000 mg (OR: 0.36, 95% CI 0.12–0.92) or 1001–3000 mg doses (OR: 0.23, 95% CI 0.06–0.73), compared to patients who received doses of 500 mg (Table 3).

Finally, transferrin saturation $> 20\%$ after 6 weeks after FCM dose was attained by 63% of all patients, 69% of patients

TABLE 2: Hematological laboratory tests before and after treatment with intravenous ferric carboxymaltose (FCM).

Variables	Before treatment	After treatment	p value
Hemoglobin (g/dL)	10.67 (1.67)	12.65 (1.26)	<0.001
Hematocrit (%)	33.32 (4.48)	38.57 (3.81)	<0.001
MCV (fL)	80.67 (8.94)	86.75 (6.56)	<0.001
MCH (pg)	25.62 (3.63)	28.30 (2.37)	<0.001
Ferritin (µg/dL)	9.60 (5.70–24.00)	137.00 (59.95–243.10)	<0.001
Transferrin saturation (%)	8.70 (4.76)	25.02 (10.16)	<0.001

Values are expressed as mean (standard deviation) or median (1st quartile–3rd quartile). Laboratory reference ranges in normal adults: hemoglobin, 12.0–15.3 g/dL (female) and 13.0–17.5 g/dL (male); hematocrit, 36–46% (female) and 40–50% (male); MCV, 80–97 fL; MCH, 27–33 pg; ferritin, 13–150 µg/dL (female) and 30–400 µg/dL (male); MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCV: mean corpuscular volume.

in both IDA and iron deficiency without anemia groups, 63% in the diseases of the digestive system group, 68% in the diseases of the genitourinary system group, 67% in the neoplasms group, and 47% in the diseases of the circulatory system group. Our analysis indicated significant lower odds of clinical failure in patients who received doses ranging from 501 to 1000 mg (OR: 0.57, 95% CI 0.36–0.88) or 1001–3000 mg doses (OR: 0.25, 95% CI 0.10–0.55), compared to patients who received doses of 500 mg (Table 3).

3.3. Safety Endpoint. A total of 17 TEAEs were recorded in 15 (3.3%) patients. The most common documented TEAEs were nausea ($n = 4$), rash ($n = 4$), and urticaria ($n = 2$). Additionally, patients also experienced diarrhea ($n = 1$), chill ($n = 1$), myalgia ($n = 1$), abdominal pain ($n = 1$), wheeze ($n = 1$), arthralgia ($n = 1$), and hyperthermia ($n = 1$).

4. Discussion

This study evaluated the efficacy and tolerability of intravenous FCM treatment for the correction of iron deficiency, with or without anemia, in patients with diverse diagnoses, who were attending a hospital outpatient Immunohemotherapy clinic. The rationale for studying the complete population of patients under FCM treatment and not only some subgroups as most studies report [8, 14, 18–21] was to improve the prescription standards of the intravenous FCM in clinical practice.

Treatment efficacy with FCM considering the primary endpoint of hemoglobin increase ≥ 2 g/dL at week 6 was 41% in all patients, in agreement with previous studies performed in various populations of patients with IDA [4, 5, 8, 9]. For patients with IDA, no differences in treatment efficacy were found for hemoglobin increase of ≥ 2 g/dL and transferrin saturation $> 20\%$, compared with patients without IDA. However, we found a significant difference in hemoglobin increase of ≥ 3 g/dL. This finding was expected, as achieving such a high increase is more challenging for patients with normal hemoglobin levels.

Efficacy of FCM was lower in patients with neoplasms and diseases of the circulatory system. This might be due to the increased inflammatory states commonly caused by these diseases (e.g., cancer, acute or chronic congestive heart failure), which are known to impair patients' ability to absorb

iron and hence to achieve a rapid hemoglobin increase [8]. To illustrate, neoplasms patients achieved lower efficacy in hemoglobin increase, but higher efficacy in transferrin saturation $> 20\%$. This finding is consistent with the presence of anemia of chronic disease rather than absolute iron deficiency (i.e., low body iron stores), which makes these patients less responsive to iron supplementation [7, 8, 11, 22]. In contrast, FCM efficacy was significantly higher in patients with diseases of the genitourinary system for hemoglobin increase, as most of the diagnoses included in this group were heavy uterine bleeding, a condition that presents a good response to iron treatment due to its pathophysiology [5, 8, 10, 21, 22]. Accordingly, male patients presented an apparent lower efficacy rate, although not significant. Finally, efficacy of FCM treatment in patients with diseases of the digestive system was comparable to the ones of other subgroups. This finding is consistent with the pathophysiology of most diseases in this subgroup, which include either food disorders or acute bleedings. Other diseases had a low presence to allow any conclusion.

The incidence of TEAEs was low in this study ($< 4\%$). Rash and nausea were the most common TEAEs, and no serious adverse events were found in the medical records. Although these events might be underreported, it was not expected that FCM would present a high toxicity, as other studies also reported FCM as a well-tolerated therapy [6, 9–12, 23, 24] with an acceptable safety profile in patients with diverse diagnoses [5, 8, 10, 11, 23]. Nevertheless, the conservativeness in the cumulative FCM treatment doses might also be a factor that explains the low incidence of TEAEs.

Not so surprisingly, higher cumulative doses of FCM (i.e., 501–1000 mg and 1001–3000 mg) showed a significant higher efficacy compared to the lower dose (i.e., 500 mg), used as reference. In this study, doses of 500 mg were on average 75% less effective than doses above 1000 mg, even when adjusted for age and predose hemoglobin or transferrin saturation serum levels. Although no data on body weight was collected, we may assume that patients were frequently treated with lower doses than the ones recommended in the SmPC due to the high frequency of cumulative FCM doses of 500 mg (26.6%). This lower dosage profile might affect overall treatment efficacy in our clinical setting, as demonstrated by the lower efficacy rates associated with lower cumulative FCM doses shown in this study.

TABLE 3: Odds ratio of clinical failure in primary and secondary efficacy endpoints for intravenous FCM treatment.

Characteristic	Hemoglobin increase ≥ 2 g/dL		Hemoglobin increase ≥ 3 g/dL		Transferrin saturation $> 20\%$ ^a	
	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)
All	190 (41)	—	94 (20)	—	285 (63)	—
Male	35 (35)	1.7 (0.94–3.13)	20 (20)	1.01 (0.50–2.10)	54 (55)	1.45 (0.91–2.31)
Iron deficiency anemia	184 (40)	1.27 (0.42–3.45)	92 (24)	0.07 (0.01–0.24)	53 (69)	1.29 (0.77–2.23)
Iron deficiency without anemia	—	—	—	—	53 (69)	0.77 (0.45–1.30)
Diseases of the digestive system	79 (40)	0.88 (0.54–1.42)	43 (22)	0.57 (0.31–1.04)	123 (63)	0.95 (0.63–1.4)
Diseases of the genitourinary system	67 (55)	0.46 (0.25–0.87)	31 (26)	1.22 (0.59–2.54)	82 (68)	0.88 (0.52–1.48)
Neoplasms	12 (26)	2.19 (0.98–5.19)	5 (11)	1.63 (0.57–5.72)	30 (67)	0.70 (0.35–1.38)
Diseases of the circulatory system	11 (29)	3.34 (1.31–8.98)	6 (16)	2.1 (0.72–6.86)	18 (47)	1.82 (0.91–3.65)
Other diseases	21 (40)	0.94 (0.45–1.97)	9 (17)	1.12 (0.47–2.90)	32 (62)	1.13 (0.61–2.06)
Cumulative FCM treatment dose ^b						
500 mg	18 (15)	—	5 (4)	—	58 (51)	—
501–1000 mg	141 (49)	0.34 (0.18–0.62)	70 (24)	0.36 (0.12–0.92)	189 (65)	0.57 (0.36–0.88)
1001–3000 mg	31 (66)	0.19 (0.07–0.49)	19 (40)	0.23 (0.06–0.73)	38 (81)	0.25 (0.10–0.55)

Significant odds ratio in boldface; CI: confidence interval; FCM: ferric carboxymaltose; OR: odds ratio; ^aN = 450, only patients who had transferrin saturation $< 20\%$ before treatment were considered for this endpoint. ^b Reference group: cumulative iron dose of 500 mg.

Although most clinical trials and studies reported low toxicity for FCM, clinicians might be still using the traditionally lower doses of oral iron therapy, which is less tolerated by the patients [6, 9–12, 23, 24]. Therefore, our results suggest that patients might be undertreated due to treatment conservativeness of the clinicians prescribing intravenous iron therapeutics. Indeed, we found better hematological responses with the use of higher cumulative FCM doses. Hence, our study provides additional data supporting the indication of higher cumulative FCM doses for the treatment of iron deficiency, across patients with diverse diagnoses. As previously reported by other authors [10, 18, 22, 23, 25], higher FCM doses may benefit the patients in terms of treatment efficacy and quality of life, without significantly impacting treatment tolerability and safety. In addition, administration of single large doses up to 1000 mg, instead of multiple lower iron dosages, is more convenient for the patients and may result in cost savings for healthcare systems and society [5, 8].

To our knowledge, this is one of the first observational studies reporting the efficacy of intravenous FCM treatment in a real-world setting, across a population of patients with a considerable dimension ($n = 459$) [5, 8, 13, 14]. Moreover, this study presents data on a single drug formulation, prescribed to patients with diverse ages and primary diagnoses. Therefore, we may assume that the results of this study are representative of FCM treatment efficacy in patients with iron deficiency in current clinical practice. Nevertheless, due to its retrospective and observational nature, this study presents some limitations. First, our analyses were based on the clinical and hematological data collected during routine clinical practice, which might have led to an apparent underreporting of adverse events and exclusion of some valid cases. Moreover, as several clinicians were involved in the prescription of FCM dosage, some patients were treated as recommended by the SmPC, while other patients were treated according to the Ganzoni formula. In addition, the lack of a clearly defined reference group limited our conclusions regarding the overall FCM treatment efficacy. Therefore, findings of this study, although valid, may only be considered as exploratory. Additional prospective studies should be performed, using appropriate populations and systematic documentation of hematological and TEAEs data. Future research should also address the efficacy and safety of intravenous FCM in different real-world clinical settings.

5. Conclusions

Our study showed that the use of FCM increases hemoglobin levels ≥ 2 g/dL after 6 weeks in 41% of all iron deficiency patients, with or without anemia, in a hospital day setting and was associated with a low incidence of TEAEs. Moreover, treatment efficacy was significantly higher in patients who received higher cumulative FCM doses, that is, 501–1000 and 1001–3000 mg, compared to patients who received doses of 500 mg. Our findings indicate that intravenous FCM dosage should be adjusted to improve treatment efficacy of iron deficiency in different clinical practice settings.

Disclosure

OM Pharma had no role in study design, or in collection, analysis, and interpretation of the data, or in the writing of the manuscript or the decision to submit the manuscript for publication.

Conflicts of Interest

António Robalo Nunes has received fees from OM Pharma for advice on intravenous ferric carboxymaltose treatment. Ana Palricas Costa, Sara Lemos Rocha, and Ana Garcia de Oliveira declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Authors' Contributions

António Robalo Nunes was responsible for study design. António Robalo Nunes, Ana Palricas Costa, Sara Lemos Rocha, and Ana Garcia de Oliveira were responsible for study conduct. António Robalo Nunes, Ana Palricas Costa, Sara Lemos Rocha, and Ana Garcia de Oliveira were responsible for data collection. António Robalo Nunes and Ana Palricas Costa were responsible for data analysis. António Robalo Nunes, Ana Palricas Costa, Sara Lemos Rocha, and Ana Garcia de Oliveira were responsible for data interpretation. António Robalo Nunes was responsible for drafting manuscript. António Robalo Nunes, Ana Palricas Costa, Sara Lemos Rocha, and Ana Garcia de Oliveira were responsible for revising manuscript content. António Robalo Nunes, Ana Palricas Costa, Sara Lemos Rocha, and Ana Garcia de Oliveira approved final version of manuscript.

Acknowledgments

OM Pharma provided a grant to support statistical analysis and medical writing services. The authors acknowledge Scientific Toolbox Consulting for providing consulting services in the following areas: statistical analysis and medical writing.

References

- [1] E. McLean, M. Cogswell, I. Egli, D. Wojdyla, and B. De Benoist, "Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005," *Public Health Nutrition*, vol. 12, no. 4, pp. 444–454, 2009.
- [2] World Health Organization, *Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2001.
- [3] C. Fonseca, F. Marques, A. Robalo Nunes, A. Belo, D. Brilhante, and J. Cortez, "Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study," *Internal Medicine Journal*, vol. 46, no. 4, pp. 470–478, 2016.
- [4] C. Rognoni, S. Venturini, M. Mereaglia, M. Marmifero, and R. Tarricone, "Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled

- Trials,” *Clinical Drug Investigation*, vol. 36, no. 3, pp. 177–194, 2016.
- [5] J. E. Toblli and M. Angerosa, “Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose,” *Drug Design, Development and Therapy*, vol. 8, pp. 2475–2491, 2014.
 - [6] G. R. Bailie, N. A. Mason, and T. G. Valaoras, “Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia,” *Hemodialysis International*, vol. 14, no. 1, pp. 47–54, 2010.
 - [7] G. C., “Doron Schwartz, Should a search for iron deficiency be part of the regular screening in all patients, whether anemic or not?” *Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases*, vol. 02, no. 05, 2014.
 - [8] G. M. Keating, “Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency,” *Drugs*, vol. 75, no. 1, pp. 101–127, 2015.
 - [9] K. A. Lyseng-Williamson and G. M. Keating, “Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia,” *Drugs*, vol. 69, no. 6, pp. 739–756, 2009.
 - [10] G. R. Bailie, “Efficacy and safety of ferric carboxymaltose in correcting iron-deficiency anemia: a review of randomized controlled trials across different indications,” *Arzneimittel-Forschung*, vol. 60, no. 6 a, pp. 386–398, 2010.
 - [11] J. E. Onken, D. B. Bregman, R. A. Harrington et al., “A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia,” *Transfusion*, vol. 54, no. 2, pp. 306–315, 2014.
 - [12] R. A. Moore, H. Gaskell, P. Rose, and J. Allan, “Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data,” *BMC Blood Disorders*, vol. 11, article 4, 2011.
 - [13] M. Kuster and D. N. Meli, “Treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose in general practice: a retrospective database study,” *Journal of Clinical Medicine Research*, vol. 7, no. 1, pp. 37–40, 2015.
 - [14] M. Varcher, S. Zisimopoulou, O. Braillard, B. Favrat, and N. J. Perron, “Iron deficiency intravenous substitution in a Swiss academic primary care division: Analysis of practices,” *International Journal of General Medicine*, vol. 9, pp. 221–227, 2016.
 - [15] L. Peyrin-Biroulet, N. Williet, and P. Cacoub, “Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: A systematic review,” *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 102, no. 6, pp. 1585–1594, 2015.
 - [16] A. M. Ganzoni, “Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities,” *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, vol. 100, no. 7, pp. 301–303, 1970.
 - [17] World Health Organization, *International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016.
 - [18] R. Mahey, A. Kriplani, K. D. Mogili, N. Bhatla, G. Kachhawa, and R. Saxena, “Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding,” *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol. 133, no. 1, pp. 43–48, 2016.
 - [19] S. Garcia-Lopez, J. M. Bocos, J. P. Gisbert et al., “High-dose intravenous treatment in iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease: early efficacy and impact on quality of life,” *Blood Transfusion = Trasfusione del Sangue*, vol. 14, no. 2, pp. 199–205, 2016.
 - [20] M. Bach, T. Geisel, J. Martin et al., “Efficacy and Safety of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Geriatric Inpatients at a German Tertiary University Teaching Hospital: A Retrospective Observational Cohort Study of Clinical Practice,” *Anemia*, vol. 2015, Article ID 647930, 2015.
 - [21] R. Herfs, L. Fleitmann, and I. Kocsis, “Treatment of iron deficiency with or without anaemia with intravenous ferric carboxymaltose in gynaecological practices—a non-interventional study,” *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, vol. 74, no. 1, pp. 81–88, 2014.
 - [22] T. A. Koch, J. Myers, and L. T. Goodnough, “Intravenous Iron Therapy in Patients with Iron Deficiency Anemia: Dosing Considerations,” *Anemia*, vol. 2015, Article ID 763576, 2015.
 - [23] B. Favrat, K. Balck, C. Breymann et al., “Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women—PREFER a randomized, placebo-controlled study,” *PLoS ONE*, vol. 9, no. 4, Article ID e94217, 2014.
 - [24] C. F. Barish, T. Koch, A. Butcher, D. Morris, and D. B. Bregman, “Safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose (750 mg) in the treatment of iron deficiency anemia: two randomized, controlled trials,” *Anemia*, vol. 2012, Article ID 172104, 9 pages, 2012.
 - [25] P. Geisser and J. Banké-Bochita, “Pharmacokinetics, safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in volunteers with mild iron-deficiency anaemia,” *Arzneimittel-Forschung*, vol. 60, no. 6a, pp. 362–372, 2010.

II.5. Ferropénia em cenário complexo

Robalo Nunes A, Tátá M. The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview. *Rev Port Pneumol*. 2017 May-Jun; 23(3): 146-155. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.rppnem.2016.12.005>.



revista portuguesa de
PNEUMOLOGIA
portuguese journal of pulmonology
www.revportpneumol.org



REVIEW

The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview



A. Robalo Nunes^{a,*}, M. Tátá^b

^a Serviço de Imunohemoterapia/Medicina Transfusional, Hospital das Forças Armadas (Pólo de Lisboa), Lisboa, Portugal

^b Serviço de Pneumologia, Hospital das Forças Armadas (Pólo de Lisboa), Lisboa, Portugal

Received 27 July 2016; accepted 12 December 2016

Available online 21 February 2017

KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease;
COPD;
Anaemia;
Iron deficiency;
Iron deficiency anaemia;
Inflammation

Abstract

Introduction: Anaemia is increasingly recognised as an important comorbidity in the context of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but remains undervalued in clinical practice. This review aims to characterise the impact of anaemia and iron deficiency in COPD.

Methods: Literature review of studies exploring the relationship between anaemia/iron deficiency and COPD, based on targeted MEDLINE and Google Scholar queries.

Results: The reported prevalence of anaemia in COPD patients, ranging from 4.9% to 38.0%, has been highly variable, due to different characteristics of study populations and lack of a consensus on the definition of anaemia. Inflammatory processes seem to play an important role in the development of anaemia, but other causes (including nutritional deficiencies) should not be excluded from consideration. Anaemia in COPD has been associated with increased morbidity, mortality, and overall reduced quality of life. The impact of iron deficiency, irrespective of anaemia, is not as well studied, but it might have important implications, since it impacts production of red blood cells and respiratory enzymes. Treatment of anaemia/iron deficiency in COPD remains poorly studied, but it appears reasonable to assume that COPD patients should at least receive the same type of treatment as other patients.

Conclusions: Anaemia and iron deficiency continue to be undervalued in most COPD clinical settings, despite affecting up to one-third of patients and having negative impact on prognosis. Special efforts should be made to improve clinical management of anaemia and iron deficiency in COPD patients as a means of achieving better patient care.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Corresponding author.

E-mail address: robalonunes@gmail.com (A. Robalo Nunes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.12.005>

2173-5115/© 2017 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a highly debilitating and life-threatening condition characterised by an airflow limitation that is not fully reversible, is generally progressive, and associated with enhanced inflammatory response in the lungs and airways.¹ COPD is associated with a variety of comorbidities that aggravate the overall prognosis, including cardiovascular, metabolic, pulmonary, and hematologic disease, as well as gastrointestinal and psychiatric disorders.^{2,3}

The exact prevalence of COPD in most regions of the world is not known. Global prevalence has been estimated at 10.1% (11.8% for men and 8.5% for women),⁴ but prevalence reports vary widely according to region and population under study.^{1,5} In Portugal, specifically in the Lisbon area, Bárbara et al.⁶ have previously identified a prevalence of 14.7%. COPD is generally more prevalent among smokers, men, and older individuals.¹ In many countries, the disease remains, however, vastly under-recognised and underdiagnosed since patients do not present until later stages of the disease, which is then reflected in prevalence and mortality estimates.¹ In this context, COPD is still the third leading cause of death in Europe and is estimated to become the third leading cause of death worldwide by 2020.¹ The increasing impact of COPD is mainly explained by past rates of smoking and the ageing population. The disease is expected to have major implications for quality of life and mortality, and will represent a considerable socio-economic burden over the next decades.¹

A variety of systemic manifestations of COPD have been identified over the years. Recently, these have begun to be more closely studied to establish if there are significant underlying comorbid interactions impacting on the overall prognosis of COPD patients. Several comorbidities were found to impact on COPD prognosis, including heart failure, ischaemic heart disease, metabolic syndrome, pulmonary hypertension, anxiety and depression disorders, lung cancer, pulmonary fibrosis, osteoporosis, anaemia, gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer disease, chronic kidney disease, malnutrition, and sleep disorders.^{2,3,7,8}

Anaemia is increasingly recognised as an important comorbidity in the context of COPD, affecting a relevant number of patients and with established negative impact on overall prognosis. There are several disease mechanisms which could potentially explain the increased occurrence of anaemia in COPD patients, including iron deficiency and inflammatory processes. Nonetheless, evidence about the role of anaemia, iron deficiency, and iron deficiency anaemia in the COPD patient remains limited and, consequently, these conditions continue to be undervalued in most COPD clinical settings.

This review aims to provide a clinical overview of the impact of anaemia and iron deficiency in COPD, including the proposed mechanisms of disease, clinical consequences, and potential effects of different treatment strategies.

Methods

In order to characterise the impact of anaemia and iron deficiency among COPD patients, we ran query on two

electronic databases: MEDLINE via PubMed and Google Scholar. MEDLINE was selected because it is one of the most important aggregators of medical research reports worldwide. In addition, Google Scholar was also used to ensure that relevant research reports published in non-indexed journals were taken into consideration.

Both these databases were queried for clinical research reports published up till June 2016. The following search terms were used: "Anaemia", "Anemia", "COPD", "Chronic obstructive pulmonary disease"; "Chronic bronchitis"; "Emphysema"; "Iron deficiency"; "Iron deficiency anaemia"; "Iron deficiency anemia". Search results were initially scanned based on title and abstract and, in cases where this initial assessment was not sufficient, article full-texts were also reviewed.

The search results yielded several systematic reviews on specific aspects of the relationship between COPD and anaemia, but these reviews also had substantial limitations due to the underlying variability of study design and population. In this review we do not present systematic data, such as a summary table with all study results, because this information is already available elsewhere in reasonable updated publications. Instead, in this clinical overview, we aim to provide a more straightforward review of the evidence on the impact of anaemia in the COPD patient, highlighting the implications for clinical practice. In addition, we also explore in greater detail the impact of iron deficiency alone or in the form of iron deficiency anaemia in the COPD patient.

Results

Prevalence of anaemia in COPD

The reported prevalence of anaemia in COPD patients has been highly variable, mostly due to the different characteristics of study populations and the lack of a consensus definition of anaemia in the context of COPD, which led to remarkably different estimates between studies.

In a 2011 systematic review, Yohannes et al.⁹ identified 7 individual studies reporting the prevalence of anaemia in COPD populations and found an overall prevalence of anaemia ranging from 7.5% to 32.7%. Most studies consisted of retrospective assessments of medical records, with no standardised anaemia definition and evaluating notably different—and virtually incomparable—COPD populations, which explains this variability in prevalence estimates.

Two further updated reviews, conducted in 2015, identified 24 studies reporting on the prevalence of anaemia in COPD.^{10,11} These reviews encountered, nonetheless, the same issues highlighted in the initial systematic review, and further extended the range of prevalence from 4.9% to 38.0%.^{10,11} Variations in the prevalence of anaemia between different studies were attributed to both the intrinsic characteristics of each study population and the different definitions of anaemia—and even COPD diagnosis—applied throughout the studies.¹⁰ The definitions of anaemia varied substantially across different studies; while most authors used the World Health Organisation (WHO) definition, some used the same haemoglobin level for both men and women (since most women were post-menopausal) and others used

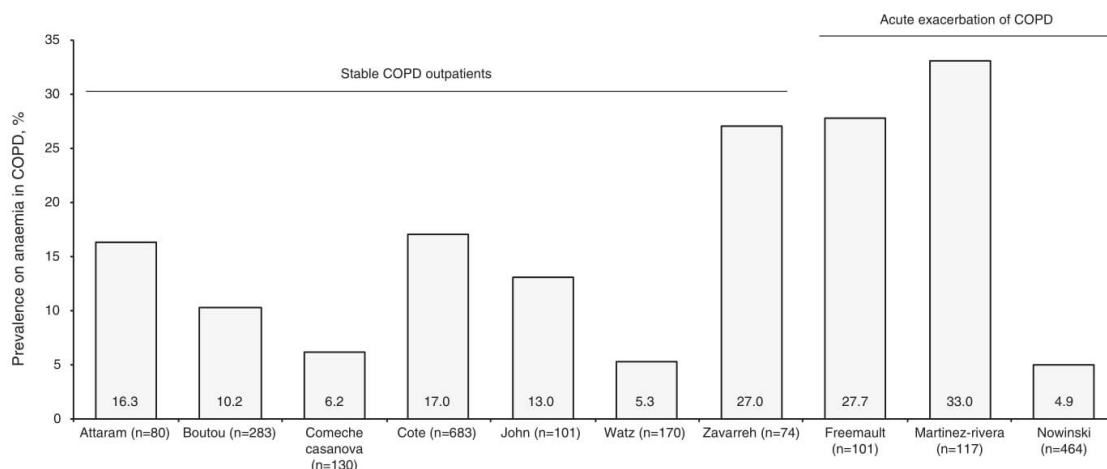


Figure 1 Prevalence of anaemia in COPD patients reported by different prospective/cross-sectional studies defining anaemia based on haemoglobin levels (WHO definition, including minor adjustments) and establishing COPD using spirometric evaluation. COPD = chronic obstructive pulmonary disease. *References:* Attaram et al.⁸⁵; Boutou et al.¹⁴; Comeche Casanova et al.¹⁶; Cote et al.¹³; John et al.¹²; Watz et al.¹⁷; Zavarreh et al.¹⁸; Freemault et al.²⁰; Martínez-Rivera et al.²³; Nowinski et al.²⁴.

haematocrit levels to establish anaemia. Additionally, there were also significant discrepancies in COPD diagnosis itself, with some studies not employing proper spirometric evaluation. All these issues critically impair comparisons of prevalence between different studies and populations. In an attempt at standardisation, Fig. 1 provides a comparison of reported prevalences in different settings, exclusively for prospective or cross-sectional studies, using spirometric evaluation to establish COPD and anaemia according to haemoglobin levels (including those with minor adjustments to WHO cut-offs). Further complete comparisons of all prevalence estimates are available elsewhere.^{10,11}

Overall, studies evaluated 4 broad groups of COPD patients: (1) stable COPD outpatients, (2) inpatients with acute exacerbation of COPD, (3) COPD patients from the general population, (4) and COPD patients under long-term oxygen treatment or non-invasive ventilation. Prevalence estimates for these specific subgroups are discussed in the following sections.

Stable COPD outpatients

The reported prevalence of anaemia in stable COPD outpatients has varied from 5.3% to 17.0% in western populations^{12–17} (a higher prevalence (27.0%) was observed by Zavarreh et al.¹⁸ in Iran). John et al.¹² conducted one of the pioneer studies in the field, and identified a prevalence of 13.0% in stable severe patients in Germany. Comparable prevalence estimates were then reported for COPD populations in the US,¹³ Greece,¹⁴ and the UK.¹⁵ Nonetheless, two additional studies also reported lower prevalence in a Spanish cohort (6.2%) and a different group of German patients (5.3%).^{16,17}

Acute exacerbations of COPD

In patients with acute exacerbations of COPD the prevalence of anaemia appears to be higher, although there is also some

variability in this context. Several studies showed prevalence of anaemia ranging from 18.0% to 27.7% in patients hospitalised for acute exacerbations of COPD^{19–22}; one study found an even higher prevalence in this population, reaching 33.0%.²³ Contrary to this trend of increased prevalence, two studies reported substantially lower prevalence; one study reported a prevalence of 4.9% in patients hospitalised for acute exacerbation of COPD in Poland²⁴; other study with significantly different methodology (based solely on diagnosis codes present in a Spanish healthcare database) reported a prevalence of 9.8%.²⁵

COPD patients from the general population

Two large-scale, retrospective analyses of COPD inpatients and outpatients in the US estimated a prevalence of anaemia of 21.0% and 33.0%, respectively.^{26,27} However, these estimates were based on diagnoses introduced in healthcare databases and are subject to substantial limitations. Other studies based on COPD samples from large population-based surveys showed a much lower prevalence of anaemia, 7.3% and 7.5%, respectively.^{28,29} These findings could be due to the inclusion of less severe COPD cases in these population surveys, compared to inpatient and even outpatient settings.

COPD patients under long-term oxygen treatment or non-invasive ventilation

The prevalence of anaemia in patients receiving long-term oxygen treatment or non-invasive ventilation followed a pattern mostly similar to the outpatient population. Two studies in patients under long-term oxygen treatment showed prevalence ranging from 8.6% (in women only) to 11.3%.^{30,31} Other studies assessed anaemia in patients referred for treatment—but not necessarily treated long-term—and found higher prevalence of anaemia, ranging from 14.9% to 38.0%,^{32–34} which could be explained by

increased disease severity and worse health status prior to treatment; additionally, treatment of acute exacerbations (oxygen treatment or non-invasive ventilation) may also explain the increased prevalence of anaemia in this specific subgroup.

Mechanisms leading to anaemia

The mechanisms leading to anaemia in COPD are complex, some are inter-related, and they have not yet been fully characterised. The chronic inflammatory state in COPD is thought to play the main role, since either directly or indirectly, inflammation is clearly associated with the development of anaemia of chronic disease (also referred as anaemia of inflammation). However, other factors besides inflammation have been described and could have significant impact in the development of anaemia, either alone or in association with inflammation-based mechanisms. Table 1 summarises the various proposed mechanisms leading to anaemia in the context of COPD.

Inflammation-based mechanisms

Disruption of normal iron homeostasis is a hallmark of anaemia of chronic disease, in which several factors contribute to reduce iron availability in the plasma and, consequently, impair erythropoiesis. In the context of a chronic inflammatory state (as seen in COPD) several processes can contribute to dysregulated iron homeostasis.³⁵ Inflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1, IL-6, IL-10, interferon- γ (INF- γ), and tumour necrosis factor 1- α (TNF- α) interfere with the normal function of several molecules involved in iron absorption, storage, and transport, including ferritin, transferrin, ferroportin, and divalent metal transporter 1 (DMT1).^{11,36–38} The effects exerted by these inflammatory cytokines—whose levels are generally increased in anaemic COPD patients^{11,36}—on these molecules involved in iron metabolism lead to a reduction in serum iron levels and decreased iron availability for erythropoiesis. In addition to these direct effects on iron metabolism, inflammatory cytokines (particularly IL-6) have been found to strongly influence hepcidin production. Hepcidin is the most important regulator of extracellular iron homeostasis, exerting an inhibitory effect on the release of iron to the extracellular fluid (to avoid iron overload).³⁹ In a context of normal iron homeostasis, hepcidin production is reduced in response to hypoxia and anaemia, so that erythropoietic iron demands can be fulfilled. However, in chronic inflammatory states, IL-6 induces synthesis and secretion of hepcidin by hepatocytes and, consequently, reduces extracellular iron availability.^{40–42}

Erythropoietin (EPO) acts as the primary stimulus for erythropoiesis, being mostly produced by the kidneys in response to decreased tissue oxygenation.⁴³ In COPD patients, two different changes in normal EPO functioning have been described. Non-clinical and clinical evidence suggests that EPO production could be inhibited by the effects of inflammatory cytokines.^{44–46} However, some clinical studies have also identified increased levels of EPO in COPD patients^{18,47–49} (consistent with normal response to tissue hypoxia). In any case, even increased EPO levels in COPD are not necessarily translated to enhanced erythropoiesis,

which has been explained by EPO resistance in this population due to systemic inflammation.^{48,50}

Inflammatory cytokines have also been found to directly impair the function of erythroid progenitor cells in various ways. INF- γ and TNF- α inhibit erythroid colony formation⁵¹ and IL-1 has direct inhibitory effects on erythropoiesis both in vitro and in vivo (mice).⁵² Additionally, direct action of inflammatory cytokines on erythroid progenitor cells favours the formation of free radicals,⁵³ which hinders cell function and potentially leads to proliferation arrest or apoptosis.

These different mechanisms of anaemia based on chronic systemic inflammation are seen in a variety of conditions; in most cases the role of these mechanisms is non-exclusive, with inflammatory mediators influencing normal red blood cell homeostasis at different levels and, thus, impairing normal correction mechanisms. In any case, given the overall health status of COPD patients, it is also likely that other factors interplay with inflammation in the development of anaemia.

Other non-inflammation-based mechanisms

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) has been implicated in the regulation of erythropoiesis in COPD patients. Angiotensin II stimulates erythroid progenitor cells and promotes EPO production⁵⁴; angiotensin-converting enzyme also shows increasing activity in contexts of hypoxia.⁵⁵ Two clinical studies assessed the potential impact of RAAS in erythropoiesis in COPD patients. Significantly increased levels of renin and aldosterone were found in COPD patients with erythrocytosis vs. controls with similar EPO levels between groups, which indicates that RAAS could be involved in normal compensatory mechanisms.⁵⁶ A decrease in haematocrit was also found in COPD patients under irbersartan (an angiotensin II receptor antagonist) for 4 months in a randomised trial.⁵⁷ These data indicate that normal functioning of the RAAS could have a relevant role in the correction of hypoxia through erythropoiesis and, therefore, dysregulation of the RAAS in COPD patients (either through anti-hypertensive agents or other factors) might explain the development of anaemia.

Renal impairment, which is highly prevalent in COPD,⁵⁸ can lead to anaemia by two different—and complementary—mechanisms. EPO is produced in the kidney and impaired renal flow leads to disruption in EPO production in response to hypoxia.^{59,60} Additionally, reduced renal clearance of hepcidin seen in patients with renal impairment leads to increased serum hepcidin levels, which limits iron availability for erythropoiesis.⁶¹

Theophylline treatment was associated with decreased haematocrit in COPD patients, as compared to untreated controls with similar oxygen saturation.⁶² The effects of theophylline on erythropoiesis are not fully characterised; an adenosine-mediated reduction in renal EPO production has been described,⁶³ as well as a more direct inhibition of erythroid progenitor cells.⁶⁴

Androgen deficiency, specifically testosterone deficiency, is a common finding in COPD (reaching a prevalence of up to 69%).⁶⁵ Since testosterone is known to stimulate erythropoiesis, testosterone deficiencies could potentially explain the development of anaemia. In a general population study, such an association between testosterone and haematocrit

Table 1 Proposed mechanisms of anaemia in the context of COPD.

Inflammation-based mechanisms	Other mechanisms
Dysregulated iron homeostasis caused by increased levels of inflammatory cytokines and hepcidin.	Dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system resulting in reduced erythropoiesis.
Decreased EPO production/EPO resistance mediated by inflammation.	Renal impairment causes anaemia due to reduced EPO production and reduced hepcidin clearance.
Impaired erythroid progenitor cells caused by increased levels of inflammatory cytokines.	Theophylline treatment resulting in reduced EPO production and/or direct inhibition of erythroid progenitor cells.
	Androgen deficiency resulting in reduced erythropoiesis.
	Malnutrition resulting in iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies.

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EPO, erythropoietin.

has already been demonstrated⁶⁶; specific studies on COPD patients are yet to be conducted.

Malnutrition or minor forms of deficient nutritional intake are common causes of anaemia in otherwise healthy individuals.⁶⁷ Although it is generally assumed to be less common in contexts of chronic inflammatory disease such as COPD, nutritional deficiency should still be considered a potential important cause of anaemia. Some studies have reported deficient intake of various nutrients in COPD patients, including iron, vitamin B12, and folic acid,^{68–70} but the impact of nutritional intake in COPD patients remains poorly characterised and should be further investigated.

Lastly, oxygen supplementation has been hypothesised as potentially leading to reduced EPO production and impaired erythropoiesis. However, the effects are still poorly investigated, vary among studies, and are even counterintuitive for some studies.^{30,71}

Consequences of anaemia in COPD

Anaemia in COPD has been associated with increased morbidity, mortality, and overall reduced quality of life. Several clinical studies reported a significant deleterious effect of anaemia on exercise capacity, with anaemic patients presenting worse dyspnoea and shorter six-minute walk distance (6MWD). Initially, Cote et al.¹³ found anaemic patients to have significantly higher modified Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale scores and lower 6MWD in a cohort of 683 stable COPD outpatients, with anaemia being a significant predictor of dyspnoea and exercise capacity. Boutou et al.¹⁴ reported comparable results in terms of dyspnoea and exercise capacity in a cohort of 283 stable COPD patients, although in this study exercise capacity was established based on respiratory parameters rather than 6MWD. Corlateanu et al.⁷² reached similar findings, identifying haemoglobin levels to be a significant predictor of dyspnoea and exercise capacity in a cohort of 80 elderly COPD patients, which explained 21% of the variation in MRC and 17% in exercise capacity. Ferrari et al.⁷³ also reported significantly higher MRC scores and lower 6MWD in anaemic patients from a cohort of 105 COPD outpatients; here the authors also found significantly lower maximal oxygen consumption (VO_{2max}). Interestingly, some studies also identified an association between the presence of anaemia

and COPD severity,^{14,16,17} however, given their methodology, these studies cannot establish causality—anaemia could either be a result of worse overall health status in severe COPD or actually be a cause of increased COPD severity.

Health-related quality of life (HRQoL) was found to be significantly worse in COPD anaemic patients in two different studies. A post hoc analysis of a population-based study, which included 495 COPD patients, compared HRQoL between anaemic and non-anaemic COPD patients based on Short Form-36 (SF-36) scores.²⁹ Unadjusted analysis showed that anaemic COPD patients had significantly lower physical functioning and physical component summary scores; however, both these scores were not significantly related to anaemia after adjustment for covariates.²⁹ This study had limitations related to its design (post hoc analysis) and reduced sample size of anaemic COPD patients, which prevent definite conclusions on HRQoL. The previously mentioned study by Ferrari et al.⁷³ revisited this issue by assessing HRQoL using the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), which was deemed more appropriate for a COPD population. Anaemic COPD patients showed significantly worse HRQoL compared to non-anaemic counterparts for all SGRQ components (i.e. symptoms, activity, or impact scores) as well as the total score. In regression analysis, after adjustment for covariates, higher haemoglobin levels were significantly associated with better HRQoL.⁷³ Further prospective, large-scale studies would be of interest to better establish the impact of anaemia in the HRQoL of COPD patients.

Some studies that reported on comorbid anaemia in COPD also provided mortality estimates, showing an overall trend for increased mortality in anaemic COPD patients.⁹ However, these were mostly severely limited studies (in many cases retrospective analysis of healthcare databases) which were not specially designed to assess survival/mortality. Chambellan et al.³¹ conducted an analysis of 2524 COPD patients from the ANTADIR observatory to evaluate the relationship between haematocrit and survival in COPD. In this population, after multivariate analysis, haematocrit was found to be an independent predictor of survival, with a 3-year survival of 24% when the haematocrit was <35% (compatible with anaemia) versus 70% when the haematocrit was >55%.³¹ Rasmussen et al.²² examined the association between anaemia and 90-day mortality in a retrospective analysis of 222 COPD patients initiating invasive mechanical ventilation

due to acute respiratory failure. After covariate adjustment, mortality was significantly higher in anaemic patients for both 30-days and 90-days timeframes.²² Martínez-Rivera et al.²³ investigated the effects of anaemia on mortality in 117 patients hospitalised for acute exacerbation of COPD. After one year of follow-up, haemoglobin and haematocrit levels were significantly higher in patients who survived; multivariate analysis revealed anaemia and previous exacerbations as significant predictors of mortality. Additionally, in another study aimed at assessing other primary outcomes, haemoglobin levels were still identified as significant predictors of mortality in COPD.⁷⁴

Given these impacts on morbidity, mortality, and quality of life, it would be reasonable to assume that anaemic states in COPD lead to significantly increased healthcare resource utilisation. In fact, some authors have approached this issue, mostly by characterising the increase in hospitalisations and respective length of stay. In several of the previously mentioned studies, anaemia was associated with higher risk of hospitalisation and increased length of hospital stay after adjustment for appropriate confounding factors,^{24,27,31} thus leading to increased healthcare expenditure. The effects on functional capacity and quality of life might also have substantial socio-economic costs, though these are not as well studied.

Treatment of anaemia in COPD

To date, few studies have investigated the merits of treating anaemia in COPD patients, and specifically the impact of such treatment in their overall, long-term prognosis. Schonhofer et al. evaluated the effects of raising haemoglobin levels through blood transfusions in critically-ill COPD patients in two early publications.^{75,76} One publication consisted of a controlled trial in which the authors evaluated 20 clinically stable patients with chronic anaemia, comparing 10 COPD patients to 10 patients without lung disease.⁷⁵ All patients received 1 unit of packed red blood cells for each g/dL that their haemoglobin value was less than the target value. Among the 10 anaemic patients with COPD, there was a significant reduction in mean minute ventilation and decreased work of breathing, whereas patients without lung disease did not show significant changes in respiratory parameters.⁷⁵ The other publication was a case series of 5 anaemic COPD patients in which weaning from the ventilator had been unsuccessful.⁷⁶ The authors performed blood transfusions to increase the haemoglobin value to 12 g/dL, and then all patients were successfully weaned.⁷⁶

Given the preponderance of EPO in the regulation of erythropoiesis and its likely involvement in various mechanisms leading to anaemia, EPO-based treatment regimens were also recently studied. In a small study of 12 anaemic COPD patients with high levels of associated comorbidities (e.g. all had chronic kidney disease),⁷⁷ treatment with a combination of erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron resulted in increased levels of haemoglobin, haematocrit, red blood count, serum ferritin, and percent transferrin saturation; patient-reported severity of dyspnoea, as measured through a visual analogue scale was significantly improved.⁷⁷

Although very limited, these studies provide some indications that correcting anaemia in COPD patients is at

least associated with short-term improvements in respiratory measures such as mean minute ventilation, work of breathing, and patient-reported severity of dyspnoea. To the best of our knowledge, the long-term effects of correcting anaemia in COPD patients have not yet been studied in suitably powered studies. Ideally, large, prospective, controlled trials should be conducted to assess the effectiveness and safety of different treatment strategies, taking into account the intrinsic characteristics of the study populations (e.g. outpatients vs. acute exacerbation of COPD) and disease severity/stages of COPD. In any case, in light of the current evidence, it appears reasonable to assume that COPD patients should at least receive the same type of treatment of anaemia as patients without COPD. One could even argue that, given the high frequency and substantial clinical consequences of anaemia in COPD, special efforts should be made to prevent, diagnose, and treat anaemia as early as possible in these patients as a means of improving their overall prognosis.

Potential impact of non-anaemic iron deficiency in COPD

Iron plays an important role not only in respiration processes, but also in a variety of other cellular mechanisms. Iron deficiency is frequently described in contexts of anaemia as a potential causative factor. However, given the extended role of iron in normal body function, iron deficiency without anaemia has been studied in different contexts of health and disease. Non-anaemic iron deficiency has been reported to confer an increased risk for mortality in the general population⁷⁸ and to be associated with exercise intolerance in otherwise healthy individuals.⁷⁹ Similar deleterious effects were found in the context of chronic diseases; patients with heart failure and non-anaemic iron deficiency have increased severity of disease and mortality, and lower exercise capacity.⁸⁰

In the context of COPD, the impact of non-anaemic iron deficiency has been very poorly studied, despite indications from other fields of the potential relevance of this condition. In COPD patients iron deficiency could potentially lead to worse prognosis through the various mechanisms of iron-deficient erythropoiesis previously described (and mostly related to functional iron deficiency dictated by inflammation) and, consequently, originate anaemia. However, it is also important to consider that non-anaemic iron deficiency could potentially worsen prognosis through other mechanisms, such as the impaired production and function of iron-containing enzymes, which are critical for normal function of respiratory musculature. Therefore, it is important to establish properly the frequency and clinical consequences of iron deficiency, independently from anaemia, in patients with COPD.

Barberan-Garcia et al.⁸¹ recently conducted the first study, to the best of our knowledge, to assess the impact of non-anaemic iron deficiency on aerobic capacity in a prospective cohort of 70 non-anaemic COPD patients, who were candidates to participate in an 8-week pulmonary rehabilitation programme. The authors identified a striking prevalence of non-anaemic iron deficiency of 48% in the study population (iron deficiency was defined as

ferritin <100 g/dL).⁸¹ After adjusting for potential confounding variables, patients with non-anaemic iron deficiency showed lower pre-training aerobic capacity and reduced training-induced response.⁸¹ These findings suggest that underlying iron deficiency impairs pulmonary rehabilitation. Since no further studies on the effects of iron deficiency correction are available, it is not possible to ascertain whether iron supplementation would be beneficial for these patients. In the context of heart failure, correction of iron deficiency irrespective of anaemia showed improvements in morbidity, mortality, and quality of life,⁸² which can be seen as an indication of possible beneficial effects for patients with COPD. But, additional studies need to be conducted to definitively validate the use of iron supplementation in patients with non-anaemic iron deficiency.

Assessing iron status and treating iron deficiency

In chronic inflammatory conditions such as COPD, establishing iron status is particularly challenging, because the classic measures of iron status—ferritin, transferrin saturation, and total iron binding capacity—are known to be significantly altered by inflammation. New measures, such as the soluble transferrin receptor show some promise in providing a more accurate picture of iron status in these states. But, due to their novelty, these are not widely available in clinical practice and international laboratory standards for these measures are yet to be established.⁸³

To overcome the difficulties in using classic measures of iron status, slightly adjusted definitions for assessing iron status have been used in some studies. In contexts of inflammation such as COPD, ferritin levels <100 g/dL and transferrin saturation <20% are considered compatible with a state of iron deficiency.⁸³ Going one step further, by combining iron status assessments with haemoglobin levels (generally defined as low if <12 g/L in women and 13 g/L in men), one can devise four different types (i.e. combinations) of anaemia/iron deficiency in COPD. Iron-deficiency anaemia (i.e. absolute iron deficiency) is characterised by low haemoglobin (levels mentioned above), transferrin saturation <20% and ferritin <100 g/dL; anaemia with functional iron deficiency is characterised by low haemoglobin, transferrin saturation <20% and ferritin 100–300 g/dL; anaemia without iron deficiency is characterised by low haemoglobin, transferrin saturation >20% and ferritin >300 g/dL; and non-anaemic iron deficiency is characterised by normal haemoglobin and transferrin saturation <20% and ferritin <100 g/dL.⁸³

Treating iron deficiency in COPD—either in the presence of anaemia or in the form of non-anaemic iron deficiency—has not been sufficiently studied up to this point. Therefore, treatment decisions should be individualised, with consideration for the risk/benefit of such intervention for each patient. Overall, there are indications that iron deficiency (even irrespective of haemoglobin level) has negative impact on patient prognosis and, therefore, it should in principle be looked for and corrected for most COPD patients. Close-monitoring treatment response and tailoring iron supplementation to individual patient needs might be important, since excessive iron supplementation can also lead to oxidative stress and inflammation, which would contribute to actually worsening health status.

Given the fact that systemic inflammation is expected to reduce oral iron absorption (via increased secretion of hepcidin), intravenous (IV) iron supplementation might be the most appropriate treatment regimen in COPD. Some forms of IV iron supplementation, namely ferric carboxymaltose and iron sucrose have already been studied in other contexts of functional iron deficiency, such as heart failure,⁸⁴ but specific studies in COPD populations should be conducted to provide assurance of effectiveness and measures of safety for this particular population.

Discussion

Anaemia is a relevant comorbidity in COPD, the impact of which is often underappreciated in the clinical setting. Accumulating evidence indicates that anaemia is an important comorbidity in COPD populations, but some specific aspects of the relationship between COPD, anaemia, and iron deficiency warrant further studies.

Estimates for the prevalence of anaemia in COPD patients remain inconsistent. In some respects, it could be expected that these estimates would vary significantly among different patient populations since the health status of COPD patients at different disease stages will be substantially different. In this review, we presented 4 different types of COPD patients, for the purpose of prevalence measures. Stable COPD outpatients were the first group, in which lower prevalence of anaemia would be expected given that this group encompasses, generally, patients with mild disease and under proper medical follow-up and, at present, most studies have reported relatively lower prevalence of anaemia in this group. The second group included patients with acute exacerbations, which would be expected to present much higher prevalence of anaemia. This group includes patients with augmented inflammatory response, which can lead to anaemia and dysregulation of iron homeostasis resulting in iron deficiency. Additionally, this group might also include patients with respiratory failure that have frequent exacerbations and therefore present worse overall health status, favouring development of conditions such as anaemia. Most studies in this patient population showed, in fact, a very much increased prevalence of anaemia, affecting up to a third of patients; still two studies fell outside this trend and reported prevalence below 10%. The third group consisted of patients enrolled in general population studies, which could range from very mild to very severe COPD depending on the composition of each specific study sample. Interestingly, two studies showed prevalences more consistent with the inpatient acute exacerbation setting and the remaining two studies were more consistent with outpatient stable COPD setting, which are possibly attributable to their underlying population samples. The fourth group consisted of patients under longer-term oxygen treatment or non-invasive ventilation. These patients might present worse health status prior to treatment, but after long-term therapy—as assessed in these studies—could be expected to remain stable. The studies were consistent with this view, showing prevalences similar to that of stable outpatients. Therefore, overall, the prevalence of anaemia appears to increase with disease severity and with worse overall health status. But, further large-scale, prospective clinical studies

with standardised consensus definitions of anaemia would be of interest to establish, with a greater degree of certainty, the actual prevalence of anaemia at different stages of the disease.

Among the different mechanisms that have been proposed as causes of anaemia and/or iron deficiency, those of inflammatory origin have been given the main role in the COPD setting. These mechanisms are both supported by theoretical claims based on the current knowledge of anaemia of chronic disease mechanisms and on clinical findings of altered inflammatory markers in COPD populations. Nonetheless, it is also important to consider other mechanisms, especially since some of those can actually be modifiable, such as nutritional deficiencies and theophylline treatment.

Anaemic states in COPD patients are associated with various deleterious clinical consequences, including decreased respiratory function and exercise capacity, impaired quality of life, increased mortality, and increased overall health-care expenditure. These associations should be taken into account in clinical practice, particularly to support the inclusion of anaemia and iron status assessments as a means to improve COPD patient care.

The impact of iron deficiency in COPD, irrespective of anaemia, is not as well studied, but this state, per se, might have important implications for this population, since it impacts on production of red blood cells and respiratory enzymes. There are indications from other comparable fields (e.g. heart failure) that iron supplementation could have beneficial impact of patient prognosis and, thus, this treatment strategy should be individually considered according to each patient's risk/benefit profile.

In conclusion, anaemia and iron deficiency are relevant comorbidities in COPD patients with established negative impact on overall morbidity, mortality, and quality of life, which, given the prevalence of COPD, can have substantial societal consequences. Special efforts should be made to improve diagnosis, treatment, and prevention of anaemia and iron deficiency in COPD patients. These patients should receive at least the same care as other patients presenting with these conditions. Further studies need to be conducted to definitively establish the effectiveness of anaemia/iron deficiency treatment strategies in the context of COPD, to provide the basis for more specific guidelines on the management of these conditions.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest related to this article.

Acknowledgements

The authors thank Tiago Campos, MSc (ARC Publishing) for providing editorial assistance in the preparation of this manuscript. These services were supported by an unrestricted grant from OM Pharma SA; the company had no role in the development of this manuscript.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2016); 2016.
2. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22:454–75.
3. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:549–55.
4. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007;370:741–50.
5. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28:523–32.
6. Bárbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, Matos MJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence in Lisbon, Portugal: the burden of obstructive lung disease study. *Rev Port Pneumol.* 2013;19:96–105.
7. Martinez C, Mannino D, Divo M. Defining COPD-related comorbidities, 2004–2014. *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found.* 2014;1:51–63.
8. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2014;9:871–88.
9. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respir Care.* 2011;56:644–52.
10. Boutou AK, Hopkinson NS, Polkey MI. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease: an insight into its prevalence and pathophysiology. *Clin Sci (Lond).* 2015;128:283–95.
11. Hoepers AT, de C, Menezes MM, Fröde TS. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42:231–9.
12. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol.* 2006;111:365–70.
13. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J.* 2007;29:923–9.
14. Boutou AK, Stanopoulos I, Pitsiou GG, Kontakiotis T, Kyriazis G, Sichletidis L, et al. Anemia of chronic disease in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study of cardiopulmonary exercise responses. *Respiration.* 2011;82:237–45.
15. Boutou AK, Karrar S, Hopkinson NS, Polkey MI. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor. *Respiration.* 2013;85:126–31.
16. Comeche Casanova L, Echave-Sustaeta JM, García Luján R, Albarrán Lozano I, Alonso González P, Llorente Alonso MJ. Prevalence of anaemia associated with chronic obstructive pulmonary disease. Study of associated variables. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:383–7.
17. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary

- disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:743–51.
18. Zavarreh RH, Zahmatkesh M-M, Vakili M, Shahriari-Ahmadi A, Zohal MA, Arabi M, et al. Association between anemia and COPD in Iranian population. *Int J Hematol Stem Cell Res*. 2013;7:6–10.
19. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012;142:1126–33.
20. Fremault A, Janssens W, Beaucauge F, Celis G, Pérez-Bogerd S, Decramer M. Modification of COPD presentation during the last 25 years. *COPD*. 2010;7:345–51.
21. Nowiński A, Kamiński D, Kram M, Korzybski D, Stokłosa A, Górecka D. Impact of mild anaemia on dyspnoea during exertion and exercise tolerance in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol*. 2013;81:200–6.
22. Rasmussen L, Christensen S, Lenler-Petersen P, Johnsen SP. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. *Clin Epidemiol*. 2011;3:1–5.
23. Martinez-Rivera C, Portillo K, Muñoz-Ferrer A, Martinez-Ortiz ML, Molins E, Serra P, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *COPD*. 2012;9:243–50.
24. Nowiński A, Kamiński D, Korzybski D, Stokłosa A, Górecka D. [The impact of comorbidities on the length of hospital treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;79:388–96.
25. Barba R, de Casasola GG, Marco J, Emilio Losa J, Plaza S, Canora J, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a readmission prognosis factor. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:617–22.
26. Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff Resour Alloc*. 2006;4:17.
27. Shorr AF, Doyle J, Stern L, Dolgitsier M, Zilberberg MD. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1123–30.
28. Joo H, Park J, Lee SD, Oh Y-M. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: a population-based study. *J Korean Med Sci*. 2012;27:901–6.
29. Krishnan G, Grant BJ, Muti PC, Mishra A, Ochs-Balcom HM, Freudenheim JL, et al. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2006;6:23.
30. Dal Negro RW, Tognella S, Bonadiman L, Turco P. Changes in blood hemoglobin and blood gases PaO₂ and PaCO₂ in severe COPD over a three-year telemonitored program of long-term oxygen treatment. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7:15.
31. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, ANTADIR Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005;128:1201–8.
32. Copur AS, Fulambarker A, Molnar J, Nadeem R, McCormack C, Ganesh A, et al. Role of Anemia in Home Oxygen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Am J Ther*. 2015;22:361–6.
33. Kollert F, Tippelt A, Müller C, Jörres RA, Porzelius C, Pfeifer M, et al. Hemoglobin levels above anemia thresholds are maximally predictive for long-term survival in COPD with chronic respiratory failure. *Respir Care*. 2013;58:1204–12.
34. Rutten EPA, Franssen FME, Spruit MA, Wouters EFM. Anemia is associated with bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2013;10:286–92.
35. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011–23.
36. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl*. 2001;34:50s–9s.
37. Rogers JT. Ferritin translation by interleukin-1 and interleukin-6: the role of sequences upstream of the start codons of the heavy and light subunit genes. *Blood*. 1996;87:2525–37.
38. Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Weiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol*. 2002;169:2204–9.
39. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102:783–8.
40. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113:1271–6.
41. Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, Ershler WB, Bandinelli S, Patel KV, et al. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood*. 2010;115:3810–6.
42. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108:3204–9.
43. Erslev AJ. Clinical erythrokinetics: a critical review. *Blood Rev*. 1997;11:160–7.
44. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med*. 2005;118:1288.
45. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*. 1992;79:1987–94.
46. Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1776–84.
47. Tassiopoulos S, Kontos A, Konstantopoulos K, Hadzistavrou C, Vaipopoulos G, Aessopos A, et al. Erythropoietic response to hypoxaemia in diffuse idiopathic pulmonary fibrosis, as opposed to chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2001;95:471–5.
48. Markoulaki D, Kostikas K, Papatheodorou G, Koutsokera A, Alchanatis M, Bakakos P, et al. Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med*. 2011;22:103–7.
49. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127:825–9.
50. van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard CAJM. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4:47–57.
51. Allen DA, Breen C, Yaqoob MM, Macdougall IC. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of IFN-gamma and TNF-alpha. *J Investig Med*. 1999;47:204–11.
52. Casadevall N. Cellular mechanism of resistance to erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10 Suppl. 6:27–30.
53. Maciejewski JP, Salleri C, Sato T, Cho HJ, Keefer LK, Nathan CF, et al. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro. Contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest*. 1995;96:1085–92.
54. Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest*. 1997;100:2310–4.
55. King SJ, Booyse FM, Lin PH, Traylor M, Narkates AJ, Oparil S. Hypoxia stimulates endothelial cell angiotensin-converting enzyme antigen synthesis. *Am J Physiol*. 1989;256 Pt 1: C1231–8.
56. Vlahakos DV, Kosmas EN, Dimopoulou I, Ikonou E, Julien G, Vassilakos P, et al. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1999;106:158–64.
57. Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T, Lühje L, Fabricius JA, Hruska N, et al. Angiotensin II blockers in

- obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2006;27:972–9.
58. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, Battaglia S, Paglino G, Bellia V, et al. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD. *Chest*. 2010;137:831–7.
59. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1631–4.
60. Pham I, Andrivet P, Sediame S, Defouilloy C, Moutereau S, Wirquin V, et al. Increased erythropoietin synthesis in patients with COLD or left heart failure is related to alterations in renal haemodynamics. *Eur J Clin Invest*. 2001;31:103–9.
61. Zaritsky J, Young B, Wang H-J, Westerman M, Olbina G, Nemeth E, et al. Hpcidin – a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1051–6.
62. Oren R, Beeri M, Hubert A, Kramer MR, Matzner Y. Effect of theophylline on erythrocytosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1997;157:1474–8.
63. Nagashima K, Karasawa A. Modulation of erythropoietin production by selective adenosine agonists and antagonists in normal and anemic rats. *Life Sci*. 1996;59:761–71.
64. Tsantes AE, Tassiopoulos ST, Papadimitriou SI, Bonovas S, Poulakis N, Vlachou A, et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59:379–83.
65. Balasubramanian V, Naing S. Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease: incidence and effects. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:112–7.
66. Paller CJ, Shiels MS, Rohrmann S, Menke A, Rifai N, Nelson WG, et al. Association between sex steroid hormones and hematocrit in a nationally representative sample of men. *J Androl*. 2012;33:1332–41.
67. Fonseca C, Marques F, Robalo Nunes A, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. *Intern Med J*. 2016;46:470–8.
68. Obase Y, Mouri K, Shimizu H, Ohue Y, Kobashi Y, Kawahara K, et al. Nutritional deficits in elderly smokers with respiratory symptoms that do not fulfill the criteria for COPD. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2011;6:679–83.
69. Fimognari FL, Loffredo L, Di Simone S, Sampietro F, Pastorelli R, Monaldo M, et al. Hyperhomocysteinaemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:654–9.
70. Andersson I, Grönberg A, Slinde F, Bosaeus I, Larsson S. Vitamin and mineral status in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2007;1:23–9.
71. Pavlisa G, Vrbancic V, Kusec V, Jaksic B. Erythropoietin response after correction of severe hypoxaemia due to acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106:43–51.
72. Corlateanu A, Montanari G, Pylchenko S, Botnaru V, Sircu V. Impact of anemia on functional state of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Alveolus*. 2014;2:3–11.
73. Ferrari M, Manea L, Anton K, Bruzzone P, Meneghello M, Zamboni F, et al. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2015;15:58.
74. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1326–34.
75. Schönhofer B, Wenzel M, Geibel M, Köhler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1998;26:1824–8.
76. Schönhofer B, Böhler H, Köhler D. Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. *Anaesthesia*. 1998;53:181–4.
77. Silverberg DS, Mor R, Weu MT, Schwartz D, Schwartz IF, Chernin G. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm Med*. 2014;14:24.
78. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Ferrucci L, Pahor M, Wallace RB, et al. Serum iron level, coronary artery disease, and all-cause mortality in older men and women. *Am J Cardiol*. 1997;79:120–7.
79. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:437–43.
80. Silverberg D, Iaina A, Wexler D, Schwartz D. Iron repletion in heart failure patients. *Hypertension*. 2011;57:381–2.
81. Barberan-Garcia A, Rodriguez DA, Blanco I, Gea J, Torralba Y, Arbillaga-Etxarri A, et al. Non-anaemic iron deficiency impairs response to pulmonary rehabilitation in COPD. *Respirology*. 2015;20:1089–95.
82. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436–48.
83. Vasquez A, Logomarsino JV. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease and the potential role of iron deficiency. *COPD*. 2016;13:100–9.
84. Avni T, Leibovici L, Gafer-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:423–9.
85. Attaran D, Khajedalouee M, Ahmadi F, Rezaeitalab F, Towhidi M, Asnaashari A, et al. Anemia in COPD patients and its relation to serum levels of erythropoietin. *Tanaffos*. 2009;8:11–6.

Capítulo III

DISCUSSÃO

A sabedoria dos homens é proporcional não à sua experiência mas à sua capacidade de adquirir experiência.

George Bernard Shaw (1856-1950)

Pretende-se no presente capítulo abordar o contributo dos trabalhos publicados apresentados no capítulo II e que constituem o *core* da presente tese.

A ferropénia e a anemia ferropénica constituem condições médicas muito frequentes a nível global. Porém, não obstante o seu impacto significativo na saúde e qualidade de vida, sobretudo em grupos mais vulneráveis da população, como é o caso dos adolescentes, mulheres em idade fértil e grávidas, idosos e portadores de doenças crónicas, diversos aspetos relacionados com a sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento ainda permanecem por esclarecer (3, 27, 28).

Os trabalhos apresentados no capítulo anterior pretenderam apresentar uma perspetiva abrangente da ferropénia, com e sem anemia, em Portugal Continental, focando a prevalência destas condições, não só na população adulta em geral, como também em grupos mais suscetíveis, de que é paradigmático, o idoso. Atendendo à evolução demográfica da população Portuguesa no sentido do envelhecimento, em linha com o que se passa a nível planetário e perspetivando uma preponderância cada vez maior de idosos nos cuidados de saúde, esta tese analisou especificamente a prevalência da ferropénia e anemia ferropénica nos adultos idosos (65-79 anos) e muitos idosos (≥ 80 anos), comparando-a com a restante população adulta (< 65 anos).

Para além disso, esta tese abordou também o nível de perceção do diagnóstico de anemia, assim como os seus fatores preditores na população adulta, evidenciando o elevado grau de desconhecimento, subdiagnóstico e subvalorização destas condições na vida real. Subjacente a esta aproximação, reside a ferropénia como causa primordial de anemia.

Também foi no contexto de prática clínica real em Hospital de Dia que se pretendeu contribuir para a melhoria do tratamento da ferropénia, ao avaliar-se a eficácia e tolerabilidade da terapêutica com ferro endovenoso em doentes com ferropénia, com e sem anemia, e com diversas comorbilidades e/ou doenças crónicas.

Por fim, pretendeu-se destacar a DPOC no universo das doenças inflamatórias crónicas, como um paradigma da fisiopatologia, prevalência, consequências clínicas e potencial impacto da terapêutica da ferropénia e anemia ferropénica nos portadores de quadros desta natureza. A DPOC apresenta-se como um contexto em que existe uma deficiência (e consequente oportunidade) investigacional no que diz respeito à ferropénia.

O estudo EMPIRE (29), apresentado no subcapítulo II.1, permitiu estimar a prevalência global de anemia na população adulta portuguesa de Portugal Continental em cerca de 20%, realçando que 84% se referem a casos sem diagnóstico prévio ou conhecimento por

parte dos participantes avaliados. Este fato reveste-se de particular importância, tendo em conta o impacto negativo destas condições no bem-estar e saúde nas populações, que apresentaram maior suscetibilidade para a anemia, como é o caso das mulheres em idade fértil (21%), jovens adultos (23-30%), idosos (21%) e mulheres grávidas (54%). Este trabalho adquire uma especial relevância ao revelar que a ferropénia apresenta uma prevalência global elevada na população Portuguesa, na ordem dos 17% e 32%, sendo mais prevalente em mulheres grávidas (41% e 63%), mulheres em idade fértil (20% e 38%) e idosos (17% e 33%), considerando os critérios de diagnóstico mais conservadores de níveis de ferritina <15 ng/mL e <30 ng/mL, respetivamente. A prevalência global de anemia com ferropénia foi de 6% e 11% para valores de ferritina <15 ng/mL e <30 ng/mL, sendo particularmente elevada em mulheres grávidas (27% e 41%). Por sua vez, a anemia com ferropénia representou a maioria dos casos com anemia, entre 29% a 55% para valores de ferritina <15 ng/mL e <30 ng/mL, tal como esperado, já que a ferropénia geralmente constitui a principal causa de anemia (3, 27). Emerge deste estudo a clarificação original dos dados de prevalência populacional portuguesa de anemia e ferropénia, os quais não existiam previamente, a não ser baseados em modelos de carácter preditivo. A metodologia de *random route* utilizada e a dimensão de base populacional referenciada aos últimos censos populacionais disponíveis, permitem a validação dos dados, apesar das fragilidades inerentes a este tipo de estudos. Emerge uma conclusão legítima deste estudo que aponta para o fato da ferropénia e a anemia ferropénica, constituírem, no âmbito do universo analisado, um problema de Saúde Pública moderado a grave.

O subestudo do estudo EMPIRE (30), exibido no subcapítulo II.2, complementou os resultados apresentados no estudo original, ao focar as prevalências de ferropénia e anemia ferropénica no adulto idoso, acompanhando a tendência de envelhecimento demográfico da população Portuguesa, diferenciando entre idosos (≥ 65 anos) e muito idosos (≥ 80 anos). Este segundo trabalho revelou vários dados importantes para a gestão de Saúde Pública, no sentido em que estimou uma prevalência significativamente mais elevada de ferropénia e anemia ferropénica nos adultos muito idosos (31%), sendo tendencialmente mais elevada em indivíduos com ≥ 65 anos (21%), comparativamente com adultos com idade <65 anos (20%). De forma semelhante, foi estimada uma prevalência de ferropénia (níveis de ferritina <30 ng/mL) significativamente mais elevada nos adultos muito idosos (43%), e tendencialmente mais elevada nos indivíduos com ≥ 65 anos (33%), relativamente a adultos com idade <65 anos (31%). Para além disso, a ferropénia e a anemia ferropénica revelaram-se mais prevalentes em idosos com comorbilidades associadas, nomeadamente insuficiência cardíaca, doença cardiovascular coronária,

gastrite e úlcera gástrica, indiciando que, na população mais idosa, a anemia da doença crónica ou anemia da inflamação assume um peso preponderante na sua etiologia, tal como amplamente descrito na literatura (3, 27). Saliente-se que, de forma paradoxal, as referências de normalidade, quer para valores de hemoglobina (definição de anemia), quer para valores de ferritina (definição de ferropénia) surgem de bases de dados em que a população idosa está representada de forma não proporcional à demografia real. Este estudo enfatiza a importância deste grupo populacional, intrinsecamente vulnerável, frágil e fértil em comorbilidades, no qual a ferropénia pode ter relevância enquanto fator de agravamento. Fica o alerta para a necessidade de abordagem consistente deste problema, nomeadamente nos planos diagnóstico, medidas preventivas e terapêutica adequada.

Os resultados dos dois estudos apresentados anteriormente, no seu conjunto, propiciam um retrato da ferropénia e anemia ferropénica em Portugal Continental como um problema de Saúde Pública no mínimo moderado a grave para a população em geral, sendo grave em determinados grupos da população (31), tais como em mulheres grávidas e adultos muito idosos, suscitando uma necessidade de um esforço coletivo para aumentar a sua prevenção, controlo e gestão. Nesse sentido, as estratégias de abordagem a esta problemática serão tão mais eficazes quanto maior o nível de literacia e de consciencialização de todos os intervenientes, profissionais de saúde, decisores políticos e sociedade civil. O reconhecimento e deteção precoce da ferropénia e da anemia ferropénica, por si só, podem contribuir para a redução do seu impacto na Saúde Pública, enquanto carga de doença. Porém, ainda se antevê muito trabalho no sentido de melhorar a deteção e educação para a questão em análise, visto que, conforme discutido no estudo EMPIRE, embora a anemia (não esquecendo o predomínio ferropénico) seja prevalente na população Portuguesa, afetando aproximadamente um em cada cinco portugueses adultos, a maioria dos portadores de anemia declarou nunca ter tido conhecimento de algum diagnóstico de anemia ao longo da sua vida (29). Estes resultados foram reforçados pelo terceiro estudo da presente tese, exposto seguidamente.

A outra subanálise do estudo EMPIRE (32), apresentada no subcapítulo II.3, estimou que apenas um décimo da amostra representativa da população adulta Portuguesa referiu ter conhecimento de um diagnóstico de anemia em qualquer altura da sua vida. As mulheres apresentaram a maior frequência de reconhecimento prévio de anemia (15%), sendo que 33% das mulheres grávidas declaram ter conhecimento de diagnóstico anterior de anemia, indiciando que estes grupos populacionais têm, por rotina, uma maior vigilância e cuidados médicos. Provavelmente, pelo mesmo motivo, os indivíduos muito idosos com idade ≥ 80 anos indicaram uma maior percentagem de conhecimento de anemia (18%),

comparativamente a indivíduos adultos com idades inferiores. A este fato não será alheia a presença de maior carga de comorbilidades neste grupo etário, uma característica igualmente relacionada com uma maior perceção de anemia, principalmente para portadores de doenças crónicas e/ou inflamatórias, geralmente associada à anemia, tais como doença inflamatória intestinal, insuficiência cardíaca, doença renal e neoplasia (3, 27). Por conseguinte, este trabalho permitiu identificar os seguintes fatores preditores de risco para o desenvolvimento de anemia na população portuguesa: género feminino, idade ≥ 80 anos, dieta vegetariana, situação “profissional” de estudante, medicação com fármacos anticoagulantes ou protetores gástricos, doença renal e presença de ferropénia. Desta forma, tendo em conta a elevada prevalência de anemia na população portuguesa, reportada nos estudos anteriores, o baixo nível de perceção da anemia reportado neste estudo permite concluir que existe um desconhecimento generalizado e preocupante deste problema de Saúde Pública. No entanto, o principal contributo deste trabalho será no sentido de alertar e incentivar estratégias de prevenção e rastreio da anemia (e ferropénia), uma vez que o desconhecimento desta problemática pode ter consequências diretas na incidência de casos não diagnosticados, e por inerência, de casos não tratados. Por outro lado, este estudo aponta a ferropénia como um importante fator preditor de anemia na população portuguesa, salientando a pertinência do diagnóstico e tratamento precoces da ferropénia que, por si só, pode ter efeitos deletérios para a saúde e qualidade de vida dos grupos mais suscetíveis da população (3, 27). No entanto, a ferropénia persiste como uma condição ainda menos reconhecida e valorizada do que a anemia (3, 27, 28).

Os desafios apresentados pela ferropénia, para além da sua prevenção e deteção em tempo útil, incluem também a seleção de uma abordagem terapêutica adequada e suplementação de ferro que vá ao encontro das necessidades individuais dos doentes, principalmente em contextos de prática clínica corrente. Estes, com significativa frequência, são complexos, com múltiplas etiologias e comorbilidades associadas à ferropénia, com e sem anemia.

O quarto trabalho apresentado nesta tese – subcapítulo II.4 - aborda a problemática do tratamento da ferropénia com e sem anemia, em contexto de vida real, num Hospital de Dia (33). Sendo a maioria dos dados disponíveis obtidos através de ensaios clínicos, e, por conseguinte, em populações mais homogêneas de doentes e em condições controladas, que poderão não ser generalizadas para as populações tratadas na prática clínica diária, este trabalho surge como um dos primeiros contributos neste contexto clínico mais complexo.

Os resultados obtidos indicaram que esta suplementação de ferro endovenoso é eficaz no plano hematológico para os *endpoints* definidos e bem tolerada por doentes com diversas patologias, seguidos num Hospital de Dia. Em termos globais, 41% de todos os doentes com ferropénia (459 num período analisado de 2 anos) atingiram um aumento de hemoglobina ≥ 2 g/dL após 6 semanas, e 20% um aumento de hemoglobina ≥ 3 g/dL em igual período. Estes *endpoints* reforçam o conceito de eficácia no plano eritropoiético desta formulação de ferro endovenoso (carboximaltose férrica) administrável em alta dose. Adicionalmente, verificou-se que, no mesmo período de tempo, 63% dos doentes atingiram um valor percentual de TSAT $\geq 20\%$, ou seja, um resultado favorável quanto à biodisponibilidade de ferro para eritropoiese. A utilização prática do fármaco foi referenciada e sustentada pela literatura disponível sobre a utilização da carboximaltose férrica (13, 27, 28). Para além disso, foi possível constatar que doses cumulativas mais elevadas de carboximaltose férrica (501 a 1000 mg e 1001 a 3000 mg) apresentam uma maior eficácia quando comparadas com doses mais baixas (500 mg), para o tratamento de ferropénia nos doentes do Hospital de Dia. Estes resultados vão ao encontro dos obtidos por outros autores, que ao compararem a administração de diferentes formulações de ferro endovenoso (i.e., por exemplo, carboximaltose férrica, ferro isomaltosido) registaram uma maior proporção de doentes com um aumento de hemoglobina ≥ 2 g/dL relativamente à *baseline* e/ou menor tempo, para atingir tal aumento quando utilizaram a dose mais elevada de ferro endovenoso (28). Ou seja, os parâmetros bioquímicos do metabolismo do ferro aumentaram mais e mais rapidamente com doses de ferro endovenoso mais elevadas, comparativamente às doses mais baixas (28).

Por esta constatação, o presente estudo indicou que os doentes com ferropénia podem eventualmente estar a ser subtratados para a ferropénia na prática clínica corrente, não obstante os potenciais benefícios em termos de eficácia e qualidade de vida ocasionados pela utilização de doses mais elevadas de carboximaltose férrica (3, 27, 28). Desta forma, no presente trabalho, apesar da fragilidade resultante do seu caráter retrospectivo, vislumbra-se o contributo inerente à evidência de eficácia relevante no plano hematológico, associada à baixa toxicidade registada. Assinale-se a abrangência da população de doentes incluída, quer em termos de faixa etária, quer na amplitude de quadros clínicos que motivaram a sua referência para tratamento. A fragilidade de registos não permitiu o estabelecimento sistemático de eventual associação dos resultados hematológicos favoráveis com a sua tradução clínica, nomeadamente em parâmetros de qualidade de vida e/ou diminuição de sintomas, de que é exemplo, o cansaço. Outro dado, igualmente importante neste trabalho, aponta no sentido da consciencialização e sensibilização dos

clínicos para a melhoria da abordagem terapêutica da ferropénia e prescrição de ferro endovenoso em contextos de vida real, em doses adequadas. Tal fato poderá permitir contrariar eventuais posturas defensivas de utilização de doses subóptimas, tendo em conta a baixa toxicidade verificada neste universo de doentes tratados.

Em suma, a ferropénia e anemia ferropénica constituem condições comuns e muito frequentes na prática clínica, sendo que a prevenção e o tratamento da ferropénia deve constituir uma meta importante de Saúde Pública (3), especialmente nos grupos de maior risco, em que se incluem mulheres em idade fértil, grávidas e idosos. A evolução do leque terapêutico para abordagem da ferropénia e a disponibilidade atual de formulações endovenosas, que autorizam a administração da dose total numa única sessão de tratamento, vieram alterar o paradigma desta aproximação. No entanto, como relatado nos trabalhos anteriores, os desafios no tratamento destas condições clínicas, abarcam, não só, a consciencialização para a problemática e combate ao subdiagnóstico, como também a sua abordagem terapêutica adequada, atendendo à possibilidade de a patogénese da anemia ser frequentemente ignorada e de as necessidades de ferro não serem adequadamente supridas (28). Perante estes desafios, os clínicos deparam-se frequentemente com lacunas e/ou discrepâncias na informação e com ausência de orientações para a prática clínica, especialmente no contexto das doenças inflamatórias crónicas (28). Tal fato é susceptível de conduzir a práticas no plano terapêutico que não recorram às possibilidades atualmente disponíveis, porventura, por desconhecimento ou atitude defensiva.

No sentido de promover a sintonização clínica sobre o impacto da ferropénia e da anemia ferropénica na DPOC, enquanto paradigma de doença crónica inflamatória (a qual pode apresentar uma prevalência de até 15% em Portugal), foi efetuado o trabalho apresentado no subcapítulo II.5. Neste, tendo em conta o reconhecimento crescente do impacto da ferropénia e anemia ferropénica no contexto, efetuou-se uma revisão dos aspetos fisiopatológicos, consequências clínicas e efeitos potenciais de diferentes estratégias de tratamento (34), com o objetivo de lançar bases de trabalho que contrariem a subvalorização vigente. Além disso, esta área é, no universo de situações inflamatórias, deficitária de evidência quanto ao impacto da abordagem da ferropénia, quando se compara com outros exemplos, como a doença inflamatória intestinal, a insuficiência cardíaca crónica ou a doença renal crónica.

A partir da pesquisa e compilação da literatura existente sobre a matéria, foi possível constatar que a prevalência de anemia em doentes com DPOC pode ser altamente

variável, entre 5% e 38%. Porém, embora a anemia seja uma comorbilidade relevante na DPOC, tendo sido associada a um aumento da morbilidade e mortalidade e a uma redução da qualidade de vida destes doentes, persistem ainda muitos aspetos da relação entre as duas comorbilidades que carecem de investigação suplementar. Adicionalmente, este trabalho permitiu averiguar que a ferropénia é uma condição largamente ignorada neste contexto, embora se vislumbre a possibilidade de ter potenciais efeitos deletérios sobre o prognóstico destes doentes. Por conseguinte, este trabalho identificou diversas lacunas de conhecimento que devem ser investigadas, nomeadamente no diagnóstico, tratamento e prevenção da ferropénia e anemia ferropénica, com vista a melhorar o tratamento e a gestão da doença de base e melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes.

Capítulo IV

COMENTÁRIOS FINAIS E PERSPETIVAS FUTURAS DE INVESTIGAÇÃO

A Ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez

Bernard Shaw (1856-1950)

Os estudos e revisão apresentados anteriormente preconizam que a ferropénia e anemia ferropénica têm não só uma prevalência elevada, como também são condições potencialmente subdiagnosticadas e subtratadas em Portugal. Estas circunstâncias adquirem uma especial relevância nos grupos de maior risco da população, tais como jovens adultos, mulheres em idade fértil, grávidas, idosos e portadores de doenças crónicas, de que é exemplo a DPOC. Estes dados estão em conformidade com a literatura que enuncia que a ferropénia é uma condição muito significativa quer em países desenvolvidos, quer em vias de desenvolvimento. Por exemplo, em países com importante implantação urbana, estima-se que a prevalência de ferropénia seja de cerca de 15% (39). Sabe-se igualmente que se trata de uma condição clínica que afeta transversalmente todas as faixas etárias, embora se reconheça a influência da idade e do género no maior ou menor peso da prevalência relativa (40). Constitui-se como oportunidade de investigação futura, a caracterização epidemiológica e determinação de preditores (na linha do Estudo Empire), em populações mais jovens, em particular na adolescência. Esta caracterização permitiria lançar as bases de um eventual programa de rastreio e prevenção, principalmente na população feminina, vulnerabilizada pelo início da menstruação, a ser conduzido a nível dos Cuidados Primários.

No entanto, qualquer estratégia de prevenção, diagnóstico ou tratamento destas condições clínicas, reclama um conhecimento mais profundo para melhorar a sua eficácia e abrangência. Principalmente em contextos complexos de inflamação, sinaliza-se uma necessidade premente de clarificação no plano diagnóstico da ferropénia, uma vez que esta se pode expressar em sintomas de gravidade acrescentada, ou afetar negativamente o prognóstico de doenças crónicas, reconhecendo que o ferro é necessário para o funcionamento da função mitocondrial essencial para a respiração e produção de energia (3,13, 27, 28).

Um preconceito muito presente na prática clínica consiste na ideia de que ferropénia sem anemia não requer qualquer intervenção terapêutica (13, 28). Porém, no momento em que a anemia é diagnosticada, a ferropénia já está num estadio avançado, e tem consequências mesmo quando não existam evidências ou sintomas de anemia (13, 28). Adicionalmente, a anemia pode resultar de doenças infecciosas ou inflamatórias, neoplasias, doenças autoimunes – a anemia da doença crónica ou anemia da inflamação – sendo, por isso, não um sintoma, mas uma manifestação da doença subjacente ou uma comorbilidade associada à mesma (3,13, 27). Por outro lado, a maioria das orientações clínicas disponíveis não recomendam a análise, por rotina, de parâmetros de metabolismo do ferro (*iron status*), na ausência de anemia, e/ou não são concordantes relativamente

aos critérios de diagnóstico (e.g. *cut-offs* de níveis de ferritina) (13, 28). Por estes motivos, muitos clínicos deparam-se com o dilema de como diagnosticar a ferropénia no contexto da anemia da doença crónica, incrementando a probabilidade de ocorrência de anemia devido ao subdiagnóstico e subtratamento da ferropénia, que poderia ser mais facilmente abordada com a suplementação de ferro, desde que seja avaliada a tolerabilidade e não existam contraindicações (3, 13, 27, 28). No entanto, muitos clínicos utilizam apenas a abordagem terapêutica para a ferropénia num estágio muito avançado desta condição, ou seja, já na presença de anemia ferropénica.

A falta de reconhecimento da ferropénia como uma entidade independente da anemia, dificulta a clarificação do seu diagnóstico, no contexto da anemia da doença crónica. Os níveis séricos de ferritina sérica e TSAT constituem os biomarcadores mais frequentemente utilizados para a avaliação da ferropénia (13, 28). No entanto, a maioria das orientações de prática clínica não são consensuais relativamente aos critérios de diagnóstico para a ferropénia, ao contrário do que sucede para a anemia (níveis de hemoglobina definidos pela OMS) (13, 28). Embora exista muita variabilidade quanto aos valores de referência entre laboratórios, geralmente os valores de ferritina sérica entre 30 a 300 ng/mL são considerados como estando dentro da faixa de normalidade (28). O nível sérico de ferritina <30 ng/mL é o *cut-off* mais sensível e específico para a identificação de ferropénia absoluta, com e sem anemia, mas a maioria dos laboratórios ainda utilizam níveis de *cut-off* mais baixos (<15-25 ng/mL) (28). Por sua vez, uma TSAT baixa (<16-20%) indica, adicionalmente, a não existência de ferro biodisponível para a salvaguarda de uma eritropoiese eficaz (28).

Porém, tanto a ferritina como a TSAT constituem marcadores bioquímicos indiretos para a avaliação da ferropénia. A ferritina é um reagente inflamatório de fase aguda, sendo os seus níveis afetados em resposta a citocinas inflamatórias, disfunção hepática e deficiências metabólicas, pelo que níveis de ferritina dentro de intervalos de valores considerados como “normais” não excluem a existência de ferropénia (28, 35). Por sua vez, a TSAT é suscetível a variações diurnas, presença citocinas inflamatórias, doença hepática e estado nutricional (35). A isto, acresce o fato de, na anemia da doença crónica, não obstante a presença de ferro disponível na medula óssea, os níveis elevados de citocinas inflamatórias interferirem na eritropoiese, conduzindo a uma anemia hiporegenerativa e a uma incorporação deficitária de ferro nos precursores eritróides (36). Desta forma, ocorre um estado de ferropénia funcional, caracterizado por concentrações reduzidas de ferro em circulação, perante reservas de ferro normais ou mesmo aumentadas (36).

Por fim, em doentes com doenças inflamatórias e hemorragias crónicas, o panorama do diagnóstico de ferropénia pode ser ainda mais complexo, visto que a anemia da doença crónica pode estar com frequência associada a ferropénia absoluta, a qual deverá ser corrigida através de suplementação adequada de ferro (28,36). Por outro lado, esta terapêutica poderá ser deletéria para doentes com anemia da doença crónica apenas, pois a sobrecarga de ferro deve ser evitada devido à sua baixa solubilidade e potencial toxicidade oxidativa (35, 36).

A discriminação entre a anemia da inflamação e a anemia da inflamação combinada com ferropénia absoluta constitui assim um desafio na prática clínica, sendo que os biomarcadores convencionais não o permitem fazer facilmente (níveis séricos de ferritina e TSAT) (36). Perante este problema, outros parâmetros de diagnóstico de ferropénia têm sido perspetivados para a sua resolução, constituindo, deste modo, oportunidades de linhas investigacionais, tais como o conteúdo de hemoglobina reticulocitária, a percentagem de eritrócitos microcíticos e de eritrócitos hipocrómicos e a utilização regular do rácio entre sTfR e o logaritmo de ferritina (28, 36).

A precisão e eficácia diagnóstica do conteúdo de hemoglobina reticulocitária foi analisada por vários autores, sendo especialmente pertinente para detetar estádios precoces de ferropénia, ainda sem desenvolvimento de anemia, visto que representa o conteúdo em ferro de eritrócitos imaturos num período de um a dois dias (36, 37). Em estudos recentes, a precisão deste parâmetro, para diferenciar entre anemia ferropénica e anemia da doença crónica, foi considerada limitada, comparativamente com índices clássicos e com a percentagem de eritrócitos hipocrómicos (36). Por outro lado, o conteúdo de hemoglobina reticulocitária poderá ser mais eficaz como marcador de resposta à terapêutica de suplementação de ferro, tendo sido demonstrando o seu potencial em doentes com doença reumática crónica e anemia (36). Embora o conteúdo de hemoglobina reticulocitária careça ainda de definição de *cut-offs* para o diagnóstico de ferropénia, a investigação de novos parâmetros de diagnóstico, baseados nos reticulócitos, poderão no futuro acelerar a identificação de ferropénia absoluta no contexto da anemia da doença crónica, com vista a iniciar a terapêutica mais adequada, o mais rápido possível (36).

A hepcidina, por sua vez, tem vindo a ganhar destaque como um potencial biomarcador das reservas de ferro no organismo (13, 37). Sendo a principal hormona regulatória que controla a homeostase do ferro (41), a expressão da hepcidina promove simultaneamente a retenção do ferro a nível celular e o decréscimo dos níveis de ferro em circulação, tendo, por isso, efeitos diversos no metabolismo do ferro (13, 37). A hepcidina também responde

à inflamação, nomeadamente à ação de citocinas inflamatórias, principalmente interleucinas, as quais induzem a sua expressão e subsequente internalização e degradação da ferroportina, e inibição do transporte de ferro necessário para a eritropoiese (35, 37). Desta forma, pode ser ocasionada a anemia da doença crónica mediada por estados de inflamação (35, 37), sendo que diversas condições e doenças promovem a indução inflamatória da expressão da hepcidina, incluindo a doença renal, doença cardiovascular, mielofibrose, infeção por *Helicobacter pylori*, disfunção hepática e adenomas hepáticos (37). Foram verificadas uma redução na biodisponibilidade do ferro e uma diminuição de absorção após uma refeição, associada à elevação dos níveis séricos de hepcidina (42).

Atendendo ao seu papel direto no metabolismo do ferro, e implicação direta na fisiopatologia de múltiplos distúrbios relacionados com o ferro, a hepcidina tem sido amplamente estudada, visando a utilidade clínica da sua quantificação para a avaliação da homeostase do ferro no contexto da doença crónica (35, 37). Por exemplo, a hepcidina poderá ser combinada com biomarcadores convencionais para melhorar o diagnóstico da ferropénia, visto que os níveis de hepcidina apresentam uma proporcionalidade direta com os níveis séricos da ferritina, sendo os dois baixos na anemia ferropénica e aumentados nas doenças crónicas inflamatórias (37). Adicionalmente, a determinação da hepcidina poderá ser utilizada para prever a resposta à suplementação de ferro oral em doentes com anemia ferropénica, já que doentes com anemia da doença crónica e ferropénia absoluta concomitante podem apresentar níveis de hepcidina relativamente baixos, comparativamente a doentes com anemia da doença crónica e reservas de ferro suficientes, beneficiando assim da suplementação com ferro oral (35). A hepcidina apresenta ainda a vantagem de poder fornecer um retrato das necessidades imediatas de ferro, em oposição a outros biomarcadores como a hemoglobina, que não respondem de forma aguda a alterações nos níveis de ferro (37).

No entanto, até à data, não existem ensaios analíticos disponíveis ou viáveis comercialmente para a determinação da hepcidina (35, 37). Revisões de literatura (35, 37) apontam para os desafios da determinação da hepcidina em amostras biológicas: métodos de espectrometria de massa são comparativamente dispendiosos e de baixo rendimento relativamente a ensaios de imunoabsorção enzimática; por sua vez, estes ensaios apresentam a limitação de dificuldade de obtenção de anticorpos analíticos viáveis, que permitam distinguir as isoformas inertes da hepcidina ativa; aliados à inexistência de normalizadores ou calibradores de referência e de um método que sirva de referência para a medição deste biomarcador (35, 37). Por conseguinte, ainda estão por definir gamas ou

intervalos de valores de referência para a hepcidina, o que constitui outra importante e útil linha de investigação.

Para além de potenciais aplicações diagnósticas, a hepcidina também pode estar envolvida em eventuais aplicações terapêuticas para o tratamento da anemia em doentes com necessidades especiais, como é o caso da doença renal crónica (35, 38). Estão em desenvolvimento novas classes de agentes terapêuticos que atuam pela inibição temporária de enzimas que promovem a degradação de fatores induzíveis pela hipoxia, um dos reguladores negativos da expressão da hepcidina (38). Ao inibirem estas enzimas, os novos agentes terapêuticos estimulam a resposta do organismo à hipoxia, levando à acumulação de fatores funcionais e à supressão indireta da hepcidina (38). Por sua vez, a mobilização das reservas de ferro é aumentada, contribuindo para a supressão da ferropénia (38). Este tratamento poderá ultrapassar as limitações da terapia por agentes estimuladores da eritropoiese em doentes com doença renal crónica, visto abordar a ferropénia funcional associada a esta terapêutica (38).

A abordagem terapêutica da ferropénia consiste na suplementação com ferro oral ou endovenoso, sendo que a decisão clínica deve estar subordinada às causas inerentes à ferropénia e às necessidades individuais de ferro dos doentes (13, 38). Vários autores sugerem que os doentes com ferropénia devem ser tratados de forma proativa, enquanto a etiologia da ferropénia ainda está a ser investigada, para promover a melhoria de sintomas e evitar o desenvolvimento de anemia ferropénica (28). A ferropénia sem anemia pode induzir fadiga, restrição do desempenho físico e qualidade de vida nos grupos de risco da população, em particular nas mulheres em idade fértil, grávidas, portadores de doenças crónicas inflamatórias, tendo sido associada a um aumento da mortalidade em patologias como neoplasia, doença inflamatória do intestino ou insuficiência cardíaca (27, 28). Conforme referido anteriormente, vários fatores deverão ser tidos em conta quanto à terapêutica da ferropénia, tais como a presença ou ausência de inflamação, a quantidade total de ferro a ser repostado e o período de tempo pretendido ou necessário para se atingir as reservas de ferro apropriadas (13).

A terapêutica com ferro oral persiste como a mais predominantemente utilizada, devido à sua facilidade de utilização e menor custo. No entanto, as suas principais limitações em termos de eficácia são exponenciadas em contextos da prática clínica corrente em doentes com doenças crónicas inflamatórias e múltiplas comorbilidades (13). O ferro oral pode requerer mais tempo para reabastecer as reservas de ferro e corrigir a anemia, para além de poder ocasionar efeitos secundários gastrointestinais que são pouco tolerados pelos

doentes (13, 38). No contexto da inflamação, acresce a circunstância de a absorção do ferro oral ser ainda mais limitada pelo mecanismo de inibição mediado pela hepcidina, prejudicando uma resposta eficaz ao tratamento (13). Desta forma, a administração de ferro oral poderá não ser a abordagem terapêutica mais adequada para doentes com doenças crónicas inflamatórias, hemorragia ativa ou sujeitos a tratamento com agentes estimuladores da eritropoiese, conforme demonstrado por vários estudos, particularmente na insuficiência cardíaca, doença inflamatória do intestino ou doença renal crónica (13, 28, 38). Por conseguinte, a terapêutica com recurso a ferro endovenoso tem sido utilizada como uma alternativa mais eficaz, reconhecida por diversas orientações de prática clínica, para o tratamento da ferropénia em doentes com doenças crónicas inflamatórias que não toleram ou não respondem ao ferro oral, ou que necessitem de um restabelecimento rápido das reservas de ferro e de níveis de hemoglobina, em caso de anemia ferropénica grave (13, 28, 38). Por exemplo, as orientações para a prática clínica da *European Society of Cardiology*, preconizam a administração de ferro endovenoso como uma via para a melhoria dos sintomas, da capacidade de exercício e da qualidade de vida dos doentes com insuficiência cardíaca (28).

A suplementação com ferro endovenoso permite a administração de uma maior quantidade de ferro, restabelecendo as reservas de ferro mais rapidamente que o ferro oral e contornando a ocorrência de efeitos secundários gastrointestinais (13, 28). Existem diversas formulações de ferro endovenoso atualmente disponíveis, essencialmente semelhantes entre si em termos de segurança e eficácia (13,28). A carboximaltose férrica tem sido amplamente testada, recolhendo um maior grau de evidência médica em vários cenários (13, 28).

No entanto, os benefícios decorrentes da utilização de ferro endovenoso devem ser avaliados perante o risco de infeções, stress oxidativo e doença cardiovascular associados ao excesso de suplementação de ferro (28, 38). Por exemplo, em estudos anteriores, doses mais elevadas de ferro endovenoso (≥ 300 mg/mês) foram associadas a um aumento de risco de mortalidade devido a qualquer causa, quando comparadas com doses mais baixas (100-199 mg/mês) (38). Embora existam evidências que o ferro endovenoso possa aumentar o risco de infeções, esta informação ainda é contraditória entre diferentes estudos (28). De fato, dados de meta-análises e estudos observacionais indicaram que a terapia com ferro endovenoso de curto-prazo não estava associada a um risco aumentado de infeção ou a eventos adversos graves, quando comparado com ferro oral ou não tratamento com ferro intravenoso (27, 28). Por outro lado, não existem evidências convincentes que a administração de ferro endovenoso induza *stress* oxidativo significativo

conduzindo a morbilidade e mortalidade cardiovascular (28). Por conseguinte, os potenciais efeitos nocivos a longo-prazo decorrentes da suplementação de ferro endovenoso permanecem por determinar (3, 27, 28), devendo ser realizados mais estudos para esclarecer esta questão, o que constitui outra oportunidade de investigação.

Não obstante a necessidade de mais evidências sobre os efeitos nocivos a longo-prazo da terapêutica de ferro endovenoso, os seus benefícios têm sido demonstrados em diversas doenças crónicas inflamatórias, como as doenças gastrointestinais, doença renal crónica e insuficiência cardíaca (3, 27, 28). No entanto, existe uma lacuna de conhecimento sobre os benefícios terapêuticos do ferro endovenoso para o tratamento da DPOC. O ferro tem um papel importante nas funções vitais do organismo, incluindo na função respiratória, sendo que poderá haver uma relação entre ferropénia e a DPOC. Por conseguinte, o tratamento concomitante de ferropénia pode eventualmente traduzir-se em melhores resultados para o prognóstico de doentes com esta patologia. Estudos publicados sobre o tema suportam esta associação e recomendam a análise do impacto da terapêutica com ferro endovenoso (como nova opção terapêutica) na DPOC, visto que tem sido comprovado que os resultados deste tratamento são positivos noutras doenças crónicas inflamatórias (3, 27, 28).

Assim, como futuro contributo para a melhoria do tratamento da ferropénia, irá ser realizado um estudo intervencional (já aprovado) sobre o impacto do tratamento com carboximaltose férrica em doentes com DPOC e ferropénia subjacente (ver Apêndice). Para este propósito, será selecionado um *endpoint* relacionado com a capacidade aeróbia, para avaliar a eficácia clínica na suplementação com ferro endovenoso na DPOC. Adicionalmente, serão avaliados outros *outcomes* para a DPOC e ferropénia, para o estudo adicional da eficácia e segurança do tratamento de ferropénia nesta população de doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barberan-Garcia A, Rodriguez DA, Blanco I, Gea J, Torralba Y, Arbillaga-Etxarri A, et al. Non-anaemic iron deficiency impairs response to pulmonary rehabilitation in COPD. *Respirology*. 2015 Oct; 20(7): 1089-1095. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/resp.12591>.
2. Rangel I, Goncalves A, de Sousa C, Leite S, Campelo M, Martins E, et al. Iron deficiency status irrespective of anemia: a predictor of unfavorable outcome in chronic heart failure patients. *Cardiology*. 2014; 128(4): 320-326. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000358377>.
3. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015 May; 372(19): 1832-1843. Disponível em: <http://doi.org/10.1056/NEJMra1401038>.
4. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016 Feb; 387(10021): 907-916. Disponível em: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0).
5. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015(1): 8-13. Disponível em: <http://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.8>.
6. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Nov; 12(11): 659-669. Disponível em: <http://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.109>.
7. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. Disponível em: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
8. Direção-Geral da Saúde. Norma nº 30/2013 de 31/12/2013 atualizada em 09/04/2015. Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto. Lisboa, Portugal: Direção-Geral da Saúde (DGS); 2015.
9. Nickol AH, Frise MC, Cheng HY, McGahey A, McFadyen BM, Harris-Wright T, et al. A cross-sectional study of the prevalence and associations of iron deficiency in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open*. 2015 Jul; 5(7): e007911. Disponível em: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007911>.
10. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015 Dec; 102(6): 1585-1594. Disponível em: <http://doi.org/10.3945/ajcn.114.103366>.
11. Levi M, Rosselli M, Simonetti M, Brignoli O, Cancian M, Masotti A, et al. Epidemiology of iron deficiency anaemia in four European countries: a population-based study in

- primary care. *Eur J Haematol*. 2016 Dec; 97(6): 583-593. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/ejh.12776>.
12. Percy L, Mansour D, Fraser I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol*. 2017 Apr; 40: 55-67. Disponível em: [10.1016/j.bpobgyn.2016.09.007](http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.007).
 13. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017 Oct; 92(10): 1068-1078. Disponível em: <http://doi.org/10.1002/ajh.24820>.
 14. Wong CC, Ng AC, Kritharides L, Sindone AP. Iron deficiency in heart failure: Looking beyond anaemia. *Heart Lung Circ*. 2016 Mar; 25(3): 209-216. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.06.827>.
 15. Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency - a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. *Eur J Haematol*. 2016 Jun; 96(6): 618-628. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/ejh.12645>.
 16. Yokoi K, Konomi A. Iron deficiency without anaemia is a potential cause of fatigue: meta-analyses of randomised controlled trials and cross-sectional studies. *Br J Nutr*. 2017 May; 117(10): 1422-1431. Disponível em: [10.1017/S0007114517001349](http://doi.org/10.1017/S0007114517001349).
 17. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016 Jan; 91(1): 31-38. Disponível em <http://doi.org/10.1002/ajh.24201>.
 18. Comissão de Farmácia e Terapêutica da ARS Norte. Anemia ferropénica: sugestões terapêuticas. Porto, Portugal: Administração Regional de Saúde do Norte (ARS Norte); 2015.
 19. Van Aelst LNL, Mazure D, Cohen-Solal A. Towards holistic heart failure management - how to tackle the iron deficiency epidemic? *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Aug; 14(4): 223-234. Disponível em: <http://doi.org/10.1007/s11897-017-0338-8>.
 20. Lyon C, Asamoto L, Langner S, DeSanto K. Iron deficiency in heart failure. *Am Fam Physician*. 2017 Apr; 95(8): 514-516. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2017/0415/p514.pdf>.
 21. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 May; 22(5): 1198-1208. Disponível em: <http://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000648>.
 22. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. The efficacy and safety of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency: A systematic review and meta-

- analysis. *Can J Cardiol.* 2016 Feb; 32(2): 151-159. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.06.009>.
23. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010 Aug; 31(15): 1872-1880. Disponível em: <http://doi.org.10.1093/eurheartj/ehq158>.
24. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep; 58(12): 1241-1251. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.040>.
25. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiencydagger. *Eur Heart J.* 2015 Mar; 36(11): 657-668. Disponível em: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>.
26. Fonseca C, Araujo M, Moniz P, Marques F, Araujo I, Costa L, et al. Prevalence and prognostic impact of anemia and iron deficiency in patients hospitalized in an internal medicine ward: The PRO-IRON study. *Eur J Haematol.* 2017 Dec; 99(6): 505-513. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/ejh.12963>.
27. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev.* 2017 Jul; 31(4): 225-233. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.004>.
28. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Besser M, Pavia J, Gomollon F, Liumbruno GM, et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus.* 2017 Sep; 15(5): 422-437. Disponível em: <http://doi.org/10.2450/2017.0113-17>.
29. Fonseca C, Marques F, Robalo Nunes A, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. *Intern Med J.* 2016 Apr; 46(4): 470-478. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/imj.13020>.
30. Robalo Nunes A, Fonseca C, Marques F, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anemia and iron deficiency in older Portuguese adults: An EMPIRE substudy. *GeriatrGerontol Int.* 2017; 17(11): 1814-1822. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/ggi.12966>.
31. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, editors. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization; 2008.

32. Marques F, Fonseca C, Robalo Nunes A, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Contextualizando a Elevada Prevalência de Anemia na População Portuguesa: Percepção, Caracterização e Preditores: Um Sub-Estudo do EMPIRE. *Medicina Interna*. 2016; 23(4): 26-38. Disponível em: <https://www.spmi.pt/revista/vol23/v23n4a07.pdf>.
33. Robalo Nunes A, Palricas Costa A, Rocha SL, Garcia de Oliveira A. Efficacy and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency at a hospital outpatient clinic: A retrospective cohort study of real-world clinical practice. *Anemia*. 2017; 2017: 3106890. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/3106890>.
34. Robalo Nunes A, Tátá M. The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview. *Rev Port Pneumol*. 2017 May-Jun; 23(3): 146-155. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.rppnem.2016.12.005>.
35. Goyal J, McCleskey B, Adamski J. Peering into the future: hepcidin testing. *Am J Hematol*. 2013 Nov; 88(11): 976-978. Disponível em: <http://doi.org/10.1002/ajh.23519>.
36. Torino AB, Gilberti Mde F, da Costa E, de Lima GA, Grotto HZ. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte parameters as indicative of iron deficiency in patients with anemia of chronic disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015 Mar-Apr; 37(2): 77-81. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.02.004>.
37. Hare DJ. Hepcidin: a real-time biomarker of iron need. *Metallomics*. 2017 Dec; 9(6): 606-18. Disponível em: [http://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30159-1](http://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30159-1).
38. Locatelli F, Fishbane S, Block GA, Macdougall IC. Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol*. 2017; 45(3):187-199. Disponível em: <http://doi.org/10.1159/000455166>.
39. Polin V., Coriat R., Perkins G., Dhooge M., Abitbol V., Leblanc S., et al. Iron deficiency: From diagnosis to treatment. *Dig Liver Dis*. 2013 Oct; 45(10): 803-809. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.dld.2013.02.019>.
40. Clénin G. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Med Wkly*. 2017 Jun; 147: w14434. Disponível em: <http://doi.org/doi:10.4414/smw.2017.14434>.
41. Babitt J, Lin H. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: Implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010 Apr; 55(4): 726-741. Disponível em: <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.030>
42. Tussing-Humphreys L, Pustacioglu C, Nemeth E, Braunschweig C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity:

Introducing hepcidin. J Acad Nutr Diet. 2012 Mar; 112(3): 391-400. Disponível em: [Http://doi.org/10.1016/j.jada.2011.08.038](http://doi.org/10.1016/j.jada.2011.08.038).

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

Marthin Luther King (1929-1968)

APÊNDICE

Ensaio Clínico Nº EudractCT 2017-003659-52 e Código CEIC 20170869 – Estudo PULSE



Sinopse do Estudo

Impacto do tratamento da deficiência de ferro com carboximaltose férrica intravenosa em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica: estudo aberto, randomizado, de 2 braços, com controlo de não tratamento e paralelo – estudo PULSE.

Versão 4.0 | 15MAY2018



Histórico de revisões

Version	Date	Author	Description
1.0	30OUT2017	António Robalo Nunes	Primeira versão do protocolo.
2.0	26JAN2018	António Robalo Nunes	Segunda versão do protocolo.
3.0	27FEV2018	António Robalo Nunes	Terceira versão do protocolo.
4.0	15MAY2018	António Robalo Nunes	Quarta versão do protocolo

Autoria

	Name	Role	Date	Signature
Preparado por:	Ana Morgado	Medical Writer	15MAY2018	
Revisto por:	Sílvia Sirgado	QAM	15MAY2018	
Revisto por:	Manuela Tátá	Investigadora Principal	15MAY2018	
Aprovado por:	António Robalo Nunes	Promotor	15MAY2018	



1 | Sinopse

Título	Impacto do tratamento da deficiência de ferro com carboximaltose férrica intravenosa em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica: estudo aberto, randomizado, de 2 braços, com controlo de não tratamento e paralelo – estudo PULSE.
Tipo de Ensaio/Fase	Interventivo, Fase IV (Pós- Autorização de Introdução no Mercado)
Contexto e Justificação	<p>A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma condição extremamente debilitante e que acarreta risco de vida para o doente, sendo caracterizada pela diminuição progressiva e irreversível da função pulmonar. A DPOC é normalmente associada a outras comorbilidades que agravam o prognóstico e a qualidade de vida do doente, incluindo complicações hematológicas tais como a anemia e a deficiência de ferro (DF).</p> <p>A DF tem sido definida como falta de ferro no organismo, seja absoluta (por depleção das reservas de ferro) ou funcional (mobilização e transporte do ferro insuficientes). A DF tem sido associada a piores prognósticos dos doentes, com melhorias quando o tratamento é providenciado em fases precoces. O ferro tem um papel importante nas funções vitais do organismo, incluindo na função respiratória. Assim, mesmo que este tema não tenha sido muito estudado, a relação entre DF e a DPOC indica que o tratamento concomitante de DF pode-se traduzir em melhores resultados para doentes com DPOC. Estudos publicados sobre o tema suportam esta associação e recomendam o estudo do impacto da terapia de ferro intravenoso (como nova opção terapêutica) na DPOC, visto que tem sido comprovado que os resultados deste tratamento são positivos para outras doenças crónicas.</p> <p>Embora a informação relativa à prevalência da DF em DPOC seja escassa, é possível assumir que, tendo em consideração a fisiopatologia da DF, esta condição possa ser muito prevalente nos doentes com DPOC, apesar de sub diagnosticada e sub-tratada.</p> <p>Um estudo apresentou uma prevalência de 18% de DF numa população de doentes com DPOC, usando critérios muito restritos para o diagnóstico de DF (ferritina <12 µg/mL ou saturação de transferrina <16%). Adicionalmente, 11% dos doentes foram classificados como indeterminados (saturação de transferrina entre 16 e 20%). Recentemente, um estudo publicado efetuado numa população portuguesa (em condições hospitalares), conduzido em 2014, revelou uma prevalência de 68% de DF num total de 90</p>



	<ul style="list-style-type: none"> - Proporção de doentes que conseguem corrigir a DF [período: <i>baseline</i> versus 8 semanas pós-<i>baseline</i>]. - Alteração relativa e absoluta noutras avaliações laboratoriais relevantes [período: <i>baseline</i> versus 8 semanas pós-<i>baseline</i>]. - Uso de medicação de resgate para exacerbações da DPOC. - Frequência e gravidade das exacerbações da DPOC. - Impressão Global de Mudança - Doente (PGIC). - Impressão Global de Mudança - Clínico (CGIC). - Incidência de Eventos Adversos (EA).
Tamanho da Amostra	<p>Aproximadamente 70 doentes serão randomizados para alcançar 65 doentes completos. A amostra apresentada é uma amostra de conveniência, uma vez que não há informação publicada no que diz respeito às diferenças de tratamento, e este é um estudo exploratório. A amostra permite obter um poder de 80% para detetar uma diferença de 30% nas taxas de eficácia de tratamento, assumindo uma taxa de resposta de 40% no braço tratado com carboximaltose férrica e 10% no braço sem tratamento, a um nível de significância de 5%.</p> <p>Doentes que desistam do estudo após a randomização não serão substituídos.</p>
Principais Critérios de Seleção	<p>Critérios de inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Homem ou Mulher adultos. 2. Diagnóstico de DPOC, de acordo com a diretrizes <i>Global Initiative for Obstructive Lung Disease</i> (GOLD) de 2017 (1). 3. Diagnóstico de deficiência de ferro (DF) de acordo com os seguintes critérios: <ol style="list-style-type: none"> a. Ferritina <100 µg/mL, ou b. Saturação de transferrina <20%. 4. Indivíduo capaz e disposto a dar o seu consentimento informado escrito e que cumpra os requisitos do estudo. <p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sensibilidade conhecida à carboximaltose férrica. 2. A participar num programa de reabilitação pulmonar. 3. Tratado previamente para deficiência de ferro (DF), com ferro por via oral ou intravenosa, nos últimos três meses.

	<ol style="list-style-type: none"> 4. Ter alguma condição que cause hemorragias durante a participação do doente no estudo. 5. Insuficiência hepática moderada a grave (classe B ou superior), conforme determinado pela classificação de Child-Pugh; doença renal crónica dependente de hemodiálise; ou histórico de uma condição renal ou hepática que possa sugerir alguma contraindicação para o tratamento com carboximaltose férrica, após a avaliação de benefício/risco. 6. Estar sob um tratamento que contraindica carboximaltose férrica ou terapias intravenosas, i.e. terapia com ferro oral (2, 3). 7. Mulher em idade fértil (MIF)¹, definida como “fértil, após a menarca e até atingir a pós-menopausa (i.e., estar sem menstruação durante 12 meses sem causa médica alternativa)”; a menos que seja permanentemente estéril. 8. Exacerbações de DPOC nos últimos 30 dias. 9. Infecção ativa ou crónica. 10. Doença ou condição que cause hemorragia gastrointestinal. 11. Hematócrito $\geq 55\%$ e/ou hemoglobina >13.5 g/dL. 12. Resultados laboratoriais clinicamente significativos ou qualquer outra condição que, na opinião do investigador, colocaria a segurança do doente em risco ao participar neste estudo ou que pudesse afetar a análise da eficácia ou segurança se a doença/condição fosse exacerbada durante o estudo. <p>¹Nota: Da experiência do Investigador Principal e das diretrizes GOLD de 2017 (1), a presença de MIF não é esperada na população-alvo do estudo.</p>
Crítérios de Retirada	<p>Os doentes podem desistir do estudo a qualquer altura por vontade própria e não serão obrigados a dar qualquer justificação. O investigador pode também excluir algum doente do estudo se algum critério de retirada for atingido.</p> <p>Doentes que desistam do estudo irão realizar uma visita de retirada antecipada.</p>
Tratamentos	<p>Doentes randomizados para o braço de tratamento vão receber FERINJECT® 500 mg (diluído numa solução de cloreto de sódio a 0.9% para infusão intravenosa) administrada até 4 vezes de acordo com a posologia (necessidade individual de ferro e dose individual máxima de ferro) de acordo com o Resumo de Características do Medicamento (RCM).</p>



	A medicação para o tratamento da DPOC vai ser prescrita/mantida pelo investigador de acordo com as práticas clínicas atuais, incluindo medicação de resgate. Não é necessária qualquer alteração à medicação para a DPOC para a participação no estudo.
Procedimentos do Estudo	<p>Pelo menos 3 visitas estão planeadas: Triagem, Visita de <i>baseline</i> (dia 1) e visita de Fim de Estudo (dia 56). Todos os dados clínicos e demográficos vão ser recolhidos por um médico. O 6MWT e a espirometria vão ser efetuados por um técnico qualificado. Serão usados procedimentos escritos para uniformizar todos os exames e avaliações realizadas.</p> <p>Triagem (V1): Dia -14 a Dia -1</p> <p>Os doentes que deem o consentimento informado escrito vão ser avaliados para inclusão no estudo (V1). Os seguintes dados vão ser recolhidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dados demográficos, - Histórico médico relevante, - Histórico de DPOC, - Exame físico, - Sinais vitais, - Exames laboratoriais, - Medicação anterior/concomitante relevante, - Monitorização de eventos adversos. <p>Os exames laboratoriais vão ser realizados nesta visita e vão ser considerados como valores de <i>baseline</i>.</p> <p>Visita de <i>baseline</i> (V2a): Dia 1</p> <p>A visita de <i>baseline</i> (V2a) ocorre até um máximo de 14 dias depois do Triagem. Neste ponto, os doentes voltam ao centro de estudo para a visita de <i>baseline</i>. Nesta visita, vão ser medidos os valores de <i>baseline</i> para todos os <i>endpoints</i> em estudo (exceto os parâmetros laboratoriais, que foram obtidos no Triagem).</p> <p>Irá ser recolhido/administrado o seguinte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dados demográficos (apenas dados sobre mudanças nos hábitos de tabagismo), - 6MWT, - Espirometria, - CAT,

- *Modified Medical Research Council Dyspnea Questionnaire (mMRC)*,
- Aconselhamento padronizado sobre exercício e estilo de vida,
- Medicação concomitante relevante (incluindo a medicação para a DPOC),
- Monitorização de eventos adversos,
- Alterações ao exame físico prévio,
- Sinais vitais,
- Revisão dos critérios de seleção,
- Primeira toma de carboximaltose férrica, se possível.

Após todos os procedimentos da visita terem sido efetuados, e antes da primeira sessão de tratamento, os doentes serão randomizados num dos seguintes braços do estudo: “Tratamento da DF” ou “Não tratamento da DF”.

Os doentes que forem randomizados para o braço “Tratamento da DF” com carboximaltose férrica iniciam o tratamento na visita de *baseline*.

Período de tratamento (V2b, V2c, V2d): Dia 2 a Dia 14

Visitas adicionais para tratamento podem ser agendadas para que a dose total de carboximaltose férrica seja administrada. Essas visitas devem ser agendadas até 2 semanas após a visita de *baseline* do estudo. Podem ser marcadas até 4 visitas adicionais, de modo a cumprir as indicações de posologia do RCM do medicamento.

Visita de fim de estudo (V3) – Dia 56 (0/+14)

Os dados seguintes vão ser recolhidos nesta visita:

- Dados demográficos (apenas dados sobre mudanças nos hábitos de tabagismo),
- 6MWT
- Espirometria,
- CAT,
- mMRC,
- Medicação concomitante relevante (incluindo a medicação para a DPOC),
- Monitorização de eventos adversos,
- Alterações ao exame físico prévio,
- Sinais vitais,
- PGIC.
- CGIC.



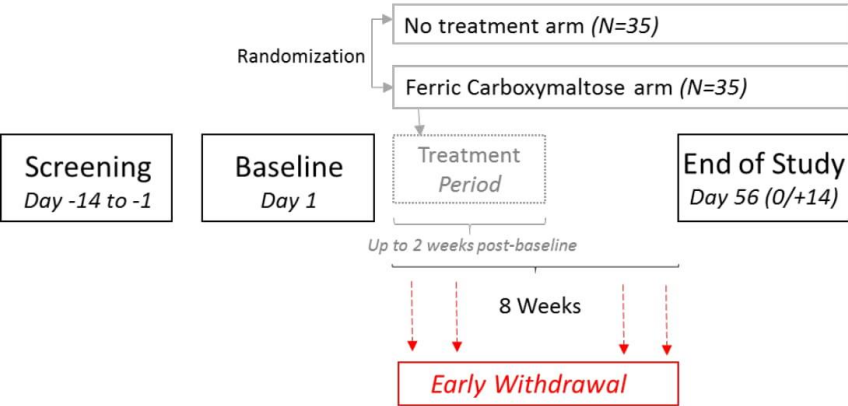
	<p>Após a visita de fim de estudo, a participação dos doentes no estudo está concluída. Os doentes podem desistir do estudo em qualquer altura, por decisão própria ou pela decisão do investigador (de acordo com os critérios pré-definidos). Nestes casos, os doentes são chamados para uma visita antecipada de fim de estudo, e os seguintes dados serão recolhidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dados demográficos (apenas dados sobre mudanças nos hábitos de tabagismo), - 6MWT, - Espirometria, - CAT, - mMRC, - Medicação concomitante relevante (incluindo a medicação para a DPOC), - Monitorização de eventos adversos, - Alterações ao exame físico prévio, - Sinais vitais, - Exames clínicos laboratoriais.
Métodos Estatísticos	<p>Será preparado um Plano de Análise estatística detalhado antes do primeiro doente ser incluído no estudo. De um modo geral, as variáveis contínuas serão sumariadas por média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo e comparadas usando o t-test ou o Wilcoxon test. As variáveis categóricas serão sumariadas por frequência relativa e absoluta e comparadas usando o teste do χ^2 ou o teste de Fisher, conforme aplicável.</p> <p>As seguintes populações do estudo vão ser definidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - População intenção de tratar (ITT): todos os indivíduos randomizados que tiveram, pelo menos, uma sessão de tratamento. Esta população vai constituir a população primária para a análise de todos dados. - População por protocolo (PP): todos os indivíduos randomizados que completaram o estudo sem desvios ao protocolo. Isto significa ter todos os dados recolhidos em todas as visitas do estudo em que se avaliam <i>endpoints</i> do estudo. <p>A comparação primária de interesse é a avaliação da proporção daqueles que atingiram o <i>endpoint</i> primário para ambos os grupos (doente tratados <i>versus</i> doentes não tratados). Será usado um intervalo de confiança de 95% para avaliar as diferenças de tratamento. Um modelo de regressão logística será ajustado aos</p>



	dados com termos para o grupo de tratamento e fatores de estratificação. A eficácia em subgrupos será avaliada através de interações. Métodos estatísticos adequados serão usados para outras avaliações do estudo. Devido à natureza exploratória do estudo, outras análises adicionais podem ser efetuadas, se for necessário. Dados em falta serão imputados utilizando o método de imputação como “não respondedor” (NRI). Como o estudo é exploratório e tem um único <i>endpoint</i> primário, não serão efetuados ajustes para multiplicidade. O nível de significância a considerar para a análise do estudo será de 5%.
Ética/Legislação	Antes de iniciar o estudo, o promotor terá de obter o parecer favorável da CEIC (Comissão de Ética para a Investigação Clínica), do INFARMED, I.P. (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.) e da CNPD (Comissão Nacional de Proteção de Dados). Todos os doentes que participarem no estudo, terão de dar o seu consentimento informado escrito e todos os dados serão confidenciais de acordo com a legislação em vigor. A participação no estudo não é necessária nem obrigatória para serem prestados os cuidados de saúde ao doente. Este estudo cumprirá todos os requisitos das Boas Práticas Clínicas da ICH, da Declaração de Helsínquia e qualquer outra legislação em vigor.
Política de Publicação	Um relatório final do estudo (CSR) vai ser preparado no fim do estudo. Os resultados deste estudo vão ser usados para publicações em jornais e revistas científicas e/ou apresentados em eventos científicos de interesse.



1.1 | Esquematização do Desenho de Estudo



1.2 | Programação de Visitas/Procedimentos

Períodos	Triagem	Visita de baseline	Período de Tratamento [§]	Fim do estudo
Visitas	Visita 1	Visita 2a	Visita 2b, 2c, and 2d	Visita 3
Dias	-14 a -1	1	2 a 14	56 (0/+14)
Semanas	-2 a -1	1	1 a 2	8 (0/+2)
Procedimentos				
Consentimento Informado	X			
Crítérios de elegibilidade	X	X		
Informação demográfica	X	X ^E		X ^E
Histórico Médico Relevante	X			
Histórico de DPOC	X			
Exame Físico	X	X		X
Sinais Vitais*	X	X		X
Exames Laboratoriais [#]	X			X
Teste de marcha de 6 minutos (6MWT)		X		X
Espirometria		X		X
Teste de avaliação da DPOC (CAT)		X		X
Questionário de avaliação da dispneia (<i>Modified Medical Research Council Dyspnea Questionnaire</i> [mMRC])		X		X
Aconselhamento padronizado sobre exercício e estilo de vida [‡]		X		
Randomização		X		
Tratamento com Carboximaltose Férrica		X	X	
Impressão Global de Mudança - Doente (PGIC)				X
Impressão Global de Mudança - Clínico (CGIC).				X
Medicação concomitante/prévia relevante	X	X		X
Monitorização de Eventos Adversos	X	X	X	X

*Sinais Vitais (5 min após sentar): tensão arterial, pulsação, respiração e temperatura.

[#]Exames laboratoriais: hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, ferritina, transferrina, saturação da transferrina, capacidade total de ligação do ferro, ferro sérico, proteína C-reativa, ureia, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gamaglutamiltransferase, bilirrubina total, albumina sérica, tempo de protrombina.

[‡]O aconselhamento padronizado sobre exercício e estilo de vida estará disponível para qualquer participante do estudo, independentemente do braço de estudo a que pertencem. Uma recomendação padrão será fornecida ao investigador para ser aplicada ao participante.

[§]Aplicável aos doentes do braço de tratamento. Até 4 sessões de tratamento (4 sessões de 500 mg de ferro por cada sessão) poderão ser agendadas de acordo com as recomendações da posologia do RCM. As sessões de tratamento devem ser agendadas até 2 semanas após a visita de *baseline* e a dose total por semana não deve exceder as 1000 mg de ferro.



ⁱOs doentes podem desistir do estudo a qualquer altura. As razões para a desistência serão registadas e, se os doentes concordarem, irão efetuar algumas avaliações de segurança na visita antecipada de fim de estudo.

[‡]Apenas atualizações sobre os hábitos de tabagismo irão ser recolhidas.

1.3 | Bibliografia

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017.
2. electronic Medicines Compendium (eMC). Summary of Product Characteristics: Ferinject (ferric carboxymaltose), Vifor Pharma UK Limited. 2017;
<https://www.medicines.org.uk/emc/print-document?documentId=24167>. Acedido em 1 de Agosto de 2017.
3. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Ferinject (carboximaltose férrica), Vifor Pharma France SA. 2015;
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41653&tipo_doc=rcm. Acedido em 1 de Agosto de 2017.



Assunto: Autorização de Alteração Substancial ao Ensaio Clínico *“Impact of Iron Deficiency treatment with intravenous ferric carboxymaltose in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: an open-label, randomized, 2-arm, no treatment control, parallel study & PULSE study”*, identificado pelo n.º EudraCT 2017-003659-52.

Relativamente ao pedido de Alteração Substancial ao Ensaio Clínico acima identificado, promovido pelo António Robalo Nunes e com data de entrada de pedido válido de 18/05/2018, conclui-se com base (1) na **conformidade da instrução do pedido** com os requisitos legais e as normas orientadoras aplicáveis e (2) nos **pareceres dos peritos do INFARMED, I.P.**, que os dados alterados no Protocolo, versão 3, datada de 27 de fevereiro de 2018 e versão 4, datada de 15 de maio de 2018 são adequados para sustentar a utilização do medicamento experimental no ensaio clínico mencionado, pelo que nos termos e para os efeitos do artigo 18º da Lei nº 21/2014, de 16 de abril alterada pela Lei nº 73/2015 de 27 de julho, autorizo, nos termos requeridos, a alteração substancial ao ensaio clínico.

Lisboa, 26/06/2018

P1

A Direção de Avaliação de Medicamentos

Helena Beaumont
Diretora da Unidade
de Ensaios Clínicos

M-EC-019/13

1/1



INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Parque de Saúde de Lisboa - Av. do Brasil, 53
1749-004 Lisboa
Tel.: +351 217 987 100 Fax: +351 217 987 316 Website: www.infarmed.pt E-mail: Infarmed@infarmed.pt



Exmo(a). Sr(a).:
António Robalo Nunes
António Robalo Nunes
Hospital das Forças Armadas e pólo de
Lisboa, Serviço de Imunohemoterapia -
Azeituga dos Ulmeiros
1690-020 - Lisboa
Portugal

Vossa ref.: PULSE

Vosso Fax:

Data: 26-06-2018

Nossa ref.: CC / OF / 2018 / 7210

Assunto: **Ensaio Clínico com o N.º EudraCT 2017-003659-52**
Acordo Financeiro

Exmos. Senhores,

Acusamos e agradecemos o envio do contrato financeiro assinado relativo ao centro de ensaio Hospital das Forças Armadas.


Assim sendo o parecer da CEIC torna-se exequível para o centro supramencionado.

Atendendo às competências atribuídas a esta Comissão referidas nas alíneas b) e f) do artigo 36.º da Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, na sua redação atual, agradecemos o envio de notificação de início do Ensaio Clínico neste centro.

Em caso de resposta a este documento sugerimos a indicação da nossa referência (CC / OF / 2018 / 7210) e a data (26-06-2018) do mesmo.

Com os melhores cumprimentos,

 **A COMISSÃO DE ÉTICA PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA**


MARIA ALEXANDRA RIBEIRO
Vice-Presidente
CEIC